

# AER 2019



**AER**

ACTUALITÉS EN RÉANIMATION

**25<sup>ème</sup> AER : 19 & 20 novembre 2020**

# Contrôle glycémique

**Julien Bohé**

**Médecine Intensive Réanimation  
Centre Hospitalier Lyon-Sud  
Pierre Bénite**

[Julien.bohe@chu-lyon.fr](mailto:Julien.bohe@chu-lyon.fr)

Aucun conflit d'intérêt

# Plan

- Hyperglycémie et stress
- Différentes cibles au fil des années
- Les problèmes du contrôle glycémique
  - Les hypoglycémies
  - La variabilité de la glycémie
- Une suite ?

# Hyperglycémie en réanimation

## Diabète

- Résistance à l'insuline (type II) ou insulinopénie (type I)
- Définitions :
  - Glycémie à jeun  $\geq 1,26$  g/L (7 mmol/L) à deux occasions
  - Glycémie  $\geq 2$  g/L (11,1 mmol/L), 2 h après ingestion de 75 g de glucose
  - Signes cliniques (polyurie, polydipsie, perte inexplicquée de poids) avec glycémie  $\geq 2$  g/L (11, mmol/L)
  - HbA1C  $> 6,5\%$
- Etat diabétique méconnu dans 30% des cas

## Hyperglycémie de stress

- En l'absence de diabète : Glycémie à jeun  $\geq 1,26$  g/L (7 mmol/L),
- En présence d'un diabète :  $\geq 2$  g/L (11,1 mmol/L) (dégradation du contrôle glycémique habituel)

# Pourquoi une hyperglycémie au cours de l'agression ?

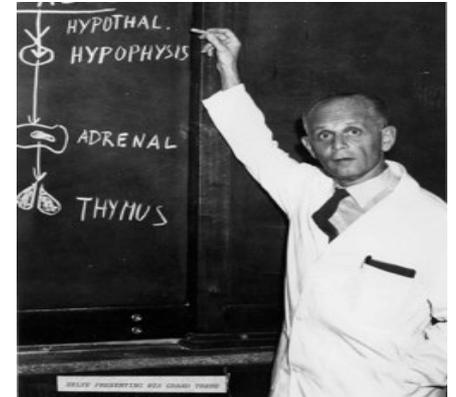
Pour orienter l'utilisation du glucose vers des besoins indispensables pour permettre une défense de l'organisme

1878. Claude Bernard décrit l'hyperglycémie au cours du choc hémorragique

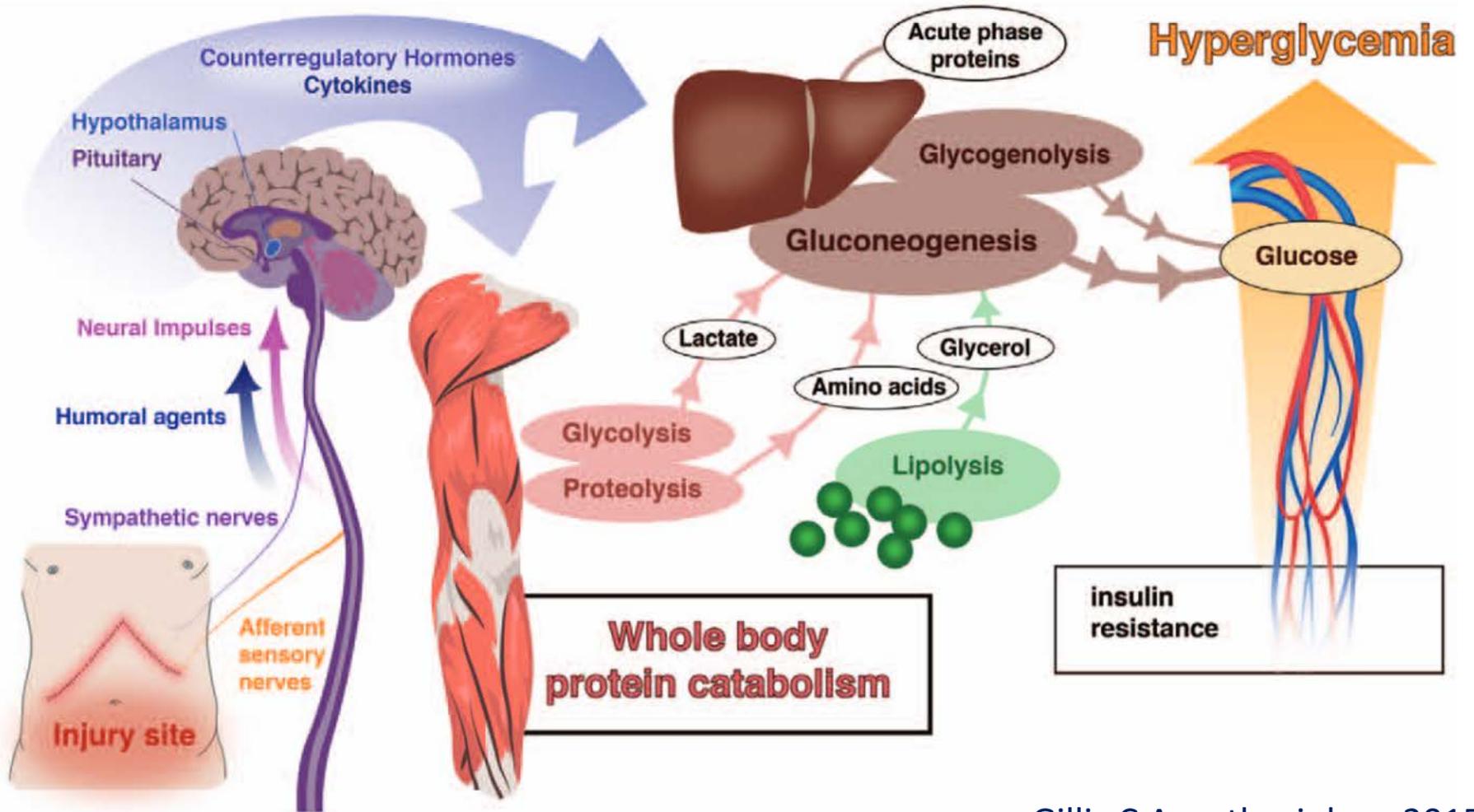
1925. « **Stress syndrome** »

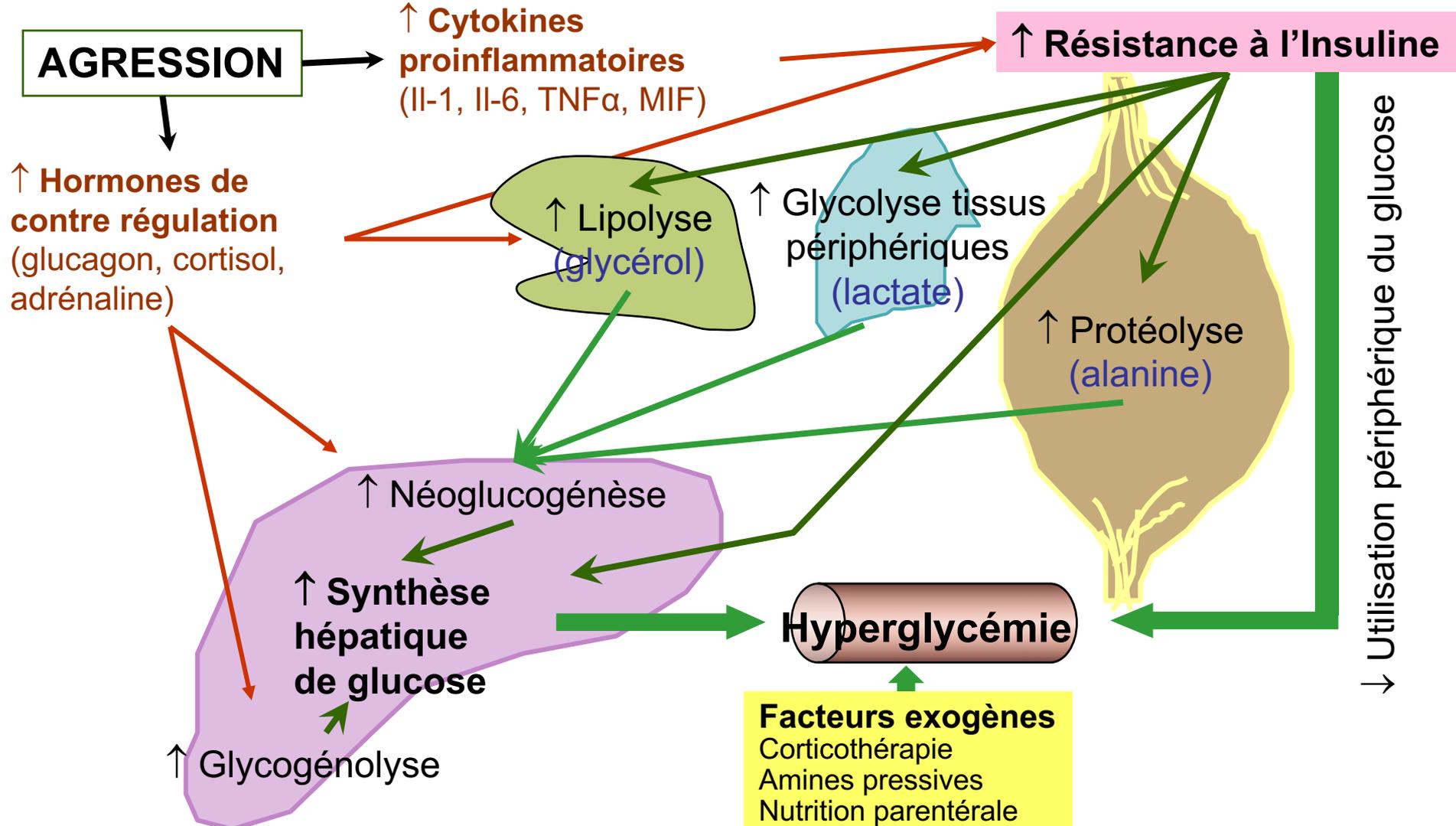
- Même réponse non spécifique de l'organisme à différentes agressions
- Permet la survie

Selye, *Metabolism* 1956;5:525



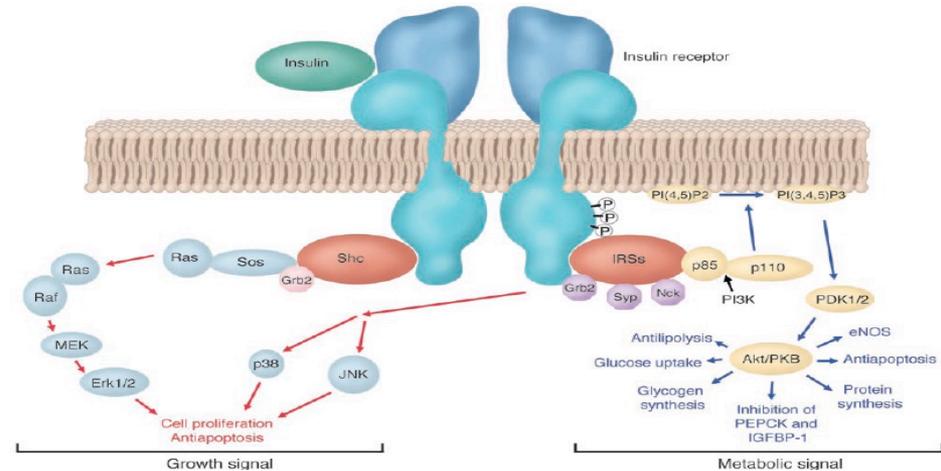
Dr. Hans Selye 1907 - 1982





# Résistance à l'insuline

- Périphérique et centrale
- ↓ signallement de l'insuline et ↓ GLUT4
- ↓ capacité de freination de la production hépatique de glucose par l'insuline
- ↓ captation musculaire de glucose et ↓ synthèse musculaire de glycogène
- Médiateurs : cytokines (TNF, Il-1, Il-6) et hormones de contre régulation



# Effets délétères de l'hyperglycémie.

## Glucotoxicité

↑ Captation cellulaire de Glucose par GLUT1, GLUT2 et GLUT3

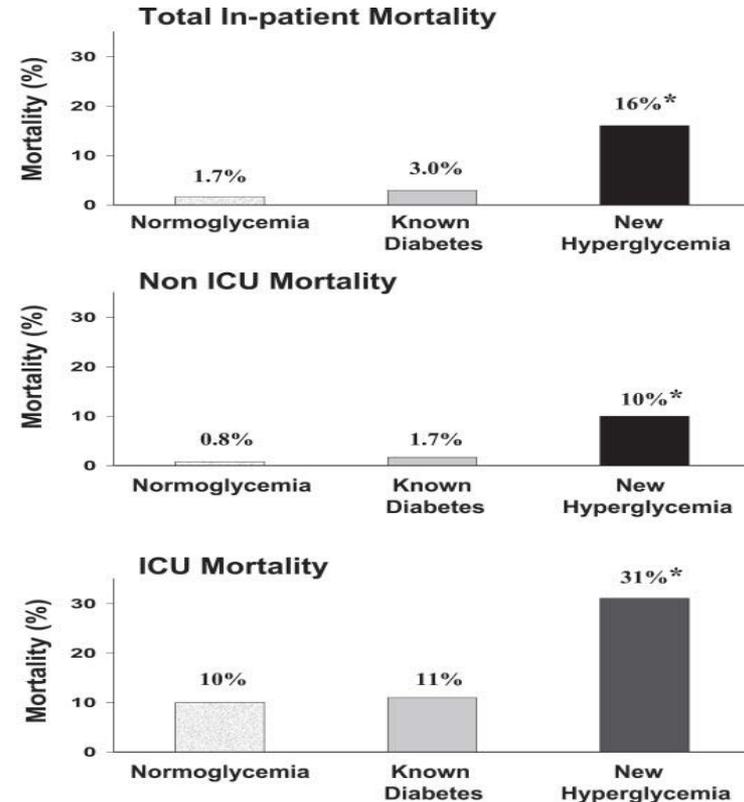
- Effet pro-inflammatoire :
  - ↑ Il-8
  - ↑ synthèse nucléaire de  $\text{NF}\kappa\text{B}$  (facteur de la transcription des gènes des cytokines)
  - ↓ cytosolique de  $\text{I}\kappa\text{B}$
- Effet pro-thrombotique
- Dysfonction endothéliale (↓ production NO → vasoconstriction)
- Dysfonction mitochondriale des cellules insulino-indépendantes : hépatocytes, cellules  $\beta$ , cellules endothéliales, cellules du SNC
- ↑ susceptibilité aux infections
  - Altération de la fonction des PNN
  - ↑ stress oxydatif
    - ↑ Ions superoxide par les mitochondries

Les cellules musculaires et cardiaques (GLUT4) sont protégées

# Hyperglycemia: An Independent Marker of In-Hospital Mortality in Patients with Undiagnosed Diabetes

- 2 030 patients admis à l'hôpital (n=1)
- Classés en 3 groupes
  - Normoglycémie
  - Glycémie > 7 mmol/l à jeun ou >11,1 mmol/l à deux reprises
    - Chez des patients connus diabétiques
    - Chez des patients non connus diabétiques

	New hyperglycemia	Known diabetes	Normoglycemia
No. of patients (%)	223 (12)	495 (26)	1168 (62)
Mean age (yr)	59 ± 1	63 ± 1	54 ± 1
Gender (M/F)	44/56	39/61	42/58
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	26 ± 0.6	29 ± 0.5	26 ± 0.2
Race			
Caucasian (%)	46	37	48
Black (%)	52	62	51
Mean BP (mm Hg)	97 ± 2	101 ± 1	97 ± 1
Blood glucose (mmol/liter)	10.5 ± 1 <sup>a</sup>	12.8 ± 1 <sup>a</sup>	6 ± 0.06
Admission service			
Medicine (%)	55	65	52
Surgery (%)	37	24	33
ICU admissions (%)	29 <sup>a,b</sup>	14 <sup>a</sup>	9

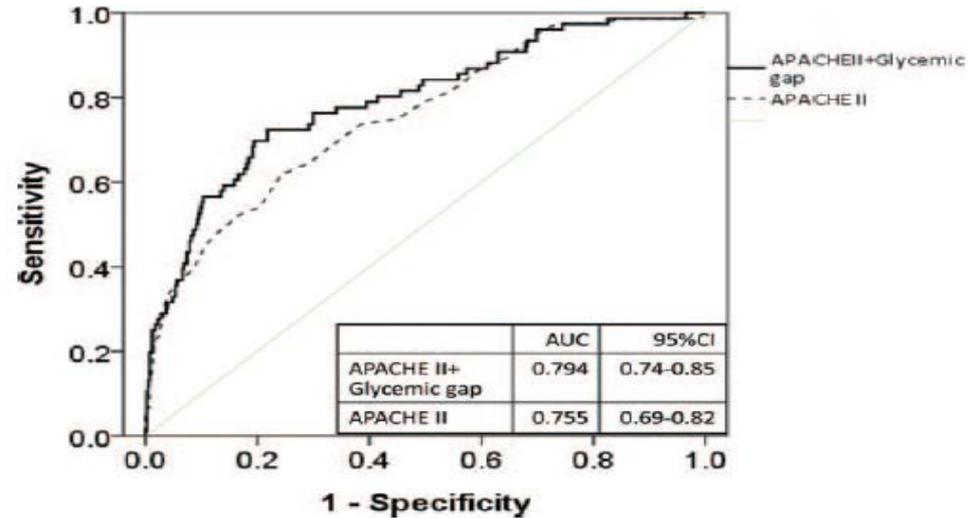
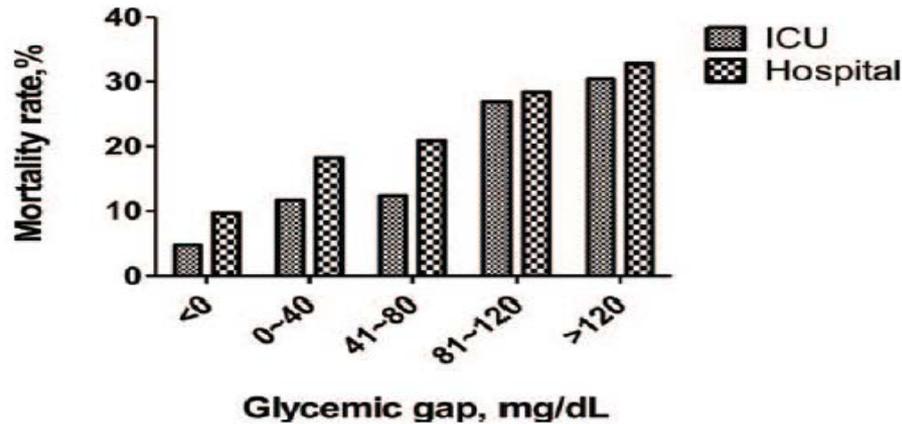


\* P < 0.01

OPEN

### Usefulness of Glycemic Gap to Predict ICU Mortality in Critically Ill Patients With Diabetes

538 patients de réanimation médicale



(Glycémie à l'admission – Glycémie définie par le niveau d'HbA1c à l'admission)

# The New England Journal of Medicine

Copyright © 2001 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 345

NOVEMBER 8, 2001

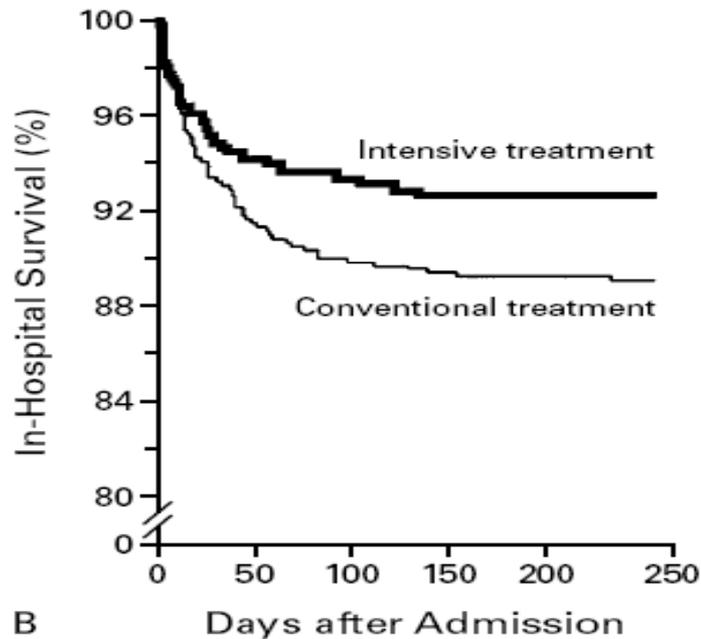
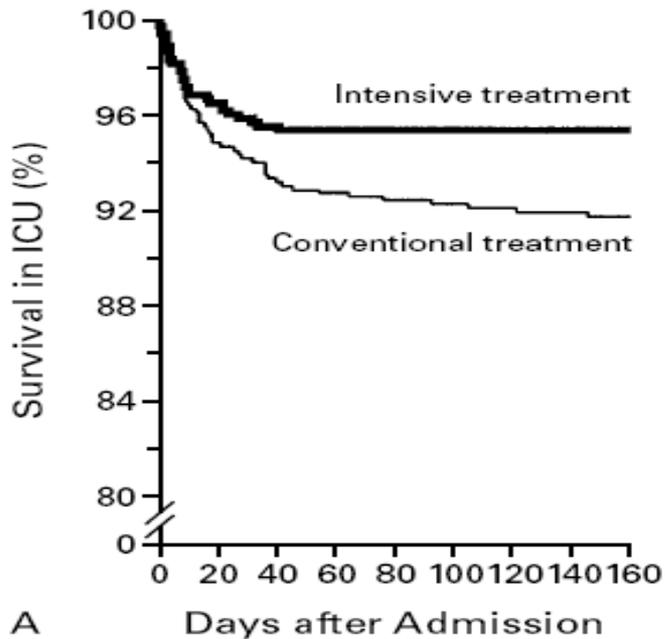
NUMBER 19



## INTENSIVE INSULIN THERAPY IN CRITICALLY ILL PATIENTS

GREET VAN DEN BERGHE, M.D., PH.D., PIETER WOUTERS, M.Sc., FRANK WEEKERS, M.D., CHARLES VERWAEST, M.D.,  
FRANS BRUYNINCKX, M.D., MIET SCHETZ, M.D., PH.D., DIRK VLASSELAERS, M.D., PATRICK FERDINANDE, M.D., PH.D.,  
PETER LAUWERS, M.D., AND ROGER BOUILLON, M.D., PH.D.

- 1 548 patients de réanimation chirurgicale
- Monocentrique
- Randomisés en deux groupes :
  - Insulinothérapie conventionnelle avec pour objectif une glycémie entre 10 et 11,1 mmol/l
  - Insulinothérapie intensive avec pour objectif une glycémie **entre 4,4 et 6,1 mmol/l**
- Décès en réanimation



## Réduction de 32% de la mortalité en réanimation (8 → 4,6%)

- diminution de 46% des bactériémies
- diminution de 41% des insuffisances rénales aiguës nécessitant une épuration extra-rénale

## Mais...

- Étude monocentrique
- Pas d'aveugle
- Patients chirurgicaux peu sévères (Apache II : 9)
- Schéma nutritionnel inhabituel (+ 200 à 300 g de glucose par jour)

## Algorithme de Van den Berghe

Insuline ordinaire 50UI / 50 mL NaCl 0,9%

Jusqu'à la normalisation de la glycémie, glycémies toutes les 1 – 2 h puis toutes les 4 h (sauf si **variation glycémique importante**).

### Initiation de l'insulinothérapie

Si glycémie > 6,1 mM ⇒ 2 UI/h (4 UI/H si > 12,2 mM)

### Par la suite

Si glycémie > 7,8 mM ⇒ ↑ 1 – 2 UI/h

Si glycémie 6,7 – 7,7 mM ⇒ ↑ 0,5 – 1 UI/h

Si glycémie 6,1 – 6,6 mM ⇒ ↑ **prudemment 0,1 – 0,5 UI/h** jusqu'à atteindre la cible

Si glycémie 4,4 – 6,1 mM ⇒ pas de modification

### Ajustement du débit d'insuline

Ajustement de dose proportionnel à la variation de la glycémie

↓ glycémie > 50% ⇒ ↓ insuline de 50%

Si glycémie 3,3 – 4,4 mM ⇒ ↓ **insuline selon la glycémie précédente**

Si glycémie 2,2 – 3,3 mM ⇒ Arrêt de l'insuline

Si glycémie ≤ 2,2 mM ⇒ Arrêt de l'insuline + Glucose 10 g IVD  
(répéter Glucose pour glycémie > 4,4 mM)

↓ glycémie > 20% dans cible ⇒ ↓ insuline de 20%

...

Une équipe médicale et paramédicale dédiée 24 h/24 h pour contrôler la glycémie

	Avant le 9 nov. 2001	Après le 9 nov. 2001
total	365	2388
Core clinical journals	115	419
Clinical trial	57	252
Controlled clinical trial	43	198
Guideline	0	18

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 2, 2006

VOL. 354 NO. 5

## Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU

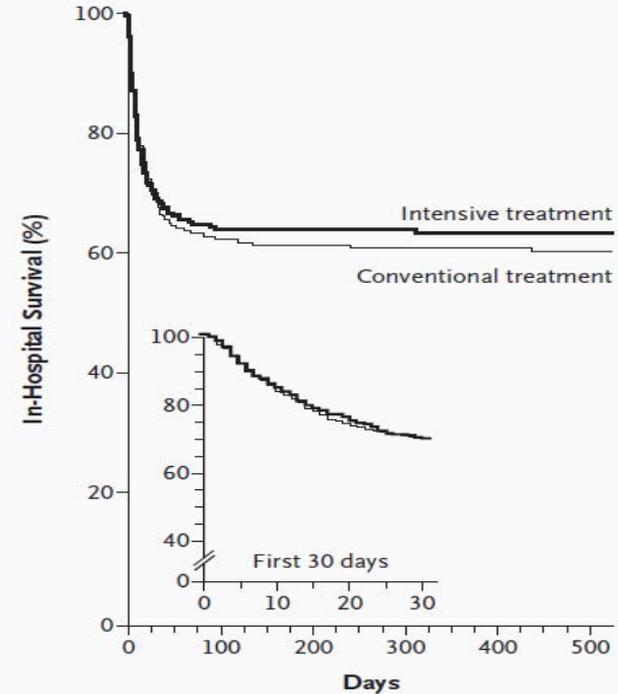
Greet Van den Berghe, M.D., Ph.D., Alexander Wilmer, M.D., Ph.D., Greet Hermans, M.D., Wouter Meersseman, M.D., Pieter J. Wouters, M.Sc., Ilse Milants, R.N., Eric Van Wijngaerden, M.D., Ph.D., Herman Bobbaers, M.D., Ph.D., and Roger Bouillon, M.D., Ph.D.

- Même étude mais en réanimation médicale
- Monocentrique
- 1 200 patients

	Conventionnel (N=605)	Intensif (N=595)	p
Mortalité hospitalière	40%	37%	0,33
Bactériémies	8%	7%	0,5
Traitement antibiotique	24%	21%	0,2

Étude négative. Pas de réduction de mortalité.

Intention-to-Treat Group (N=1200)



# Intensive Insulin Therapy in Mixed Medical/Surgical Intensive Care Units

## Benefit Versus Harm

Greet Van den Berghe,<sup>1</sup> Alexander Wilmer,<sup>2</sup> Ilse Milants,<sup>1</sup> Pieter J. Wouters,<sup>1</sup> Bernard Bouckaert,<sup>2</sup> Frans Bruyninckx,<sup>3</sup> Roger Bouillon,<sup>2</sup> and Miet Schetz<sup>1</sup>

- Analyse sur l'ensemble des patients des deux études (Réa Chir et Réa Med)
- 2 748 patients

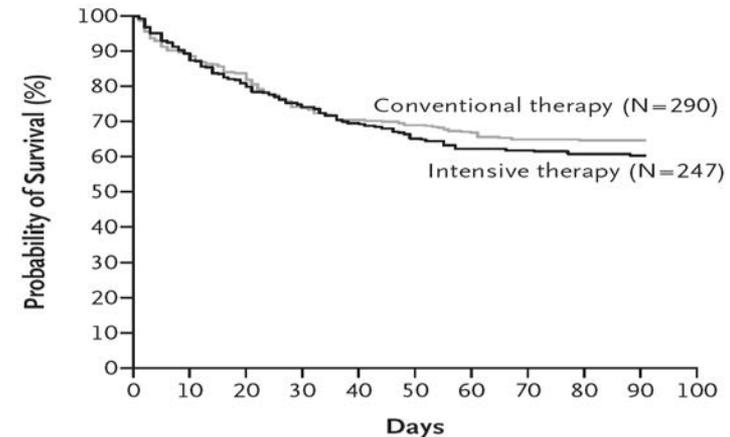
	Cible 4,4-6,1 mM	Cible 10-11,1 mM	p
Mortalité	23,6%	20,4%	0,04
Mortalité des patients plus de 3 j en réa	30,1%	37,9%	0,002
Mortalité des patients moins de 3 j en réa	10,4%	8,9%	0,4

## ORIGINAL ARTICLE

Intensive Insulin Therapy and Pentastarch  
Resuscitation in Severe Sepsis

(VISEP)

- Étude multicentrique
- Patients de réanimation en sepsis sévère ou choc septique :
- Deux interventions indépendantes :
  - Contrôle glycémique (Algorithme de Van den Berghe)
    - Strict 4,4-6,1 mM (80-110 mg/dl)
    - Conventionnel 10-11,1 mM (180-200 mg/dl)
  - Remplissage vasculaire au cours des 96 premières heures
    - Par hydroxyéthylamidon
    - Par Ringer lactate



	Conventionnel (N=290)	Intensif (N=247)	p
Mortalité à 28 j	26%	24,7%	0,74
Mortalité à 90 j	35,4%	39,7%	0,31
SOFA	7,7	7,8	0,88
Hypoglycémie < 40 mg/dl	4,1	17,0	< 0,001
Journées de réa (Médiane)	14	16	0,06

Étude interrompue prématurément (537 patients)

Jean-Charles Preiser  
Philippe Devos  
Sergio Ruiz-Santana  
Christian Mélot  
Djillali Annane  
Johan Groeneveld  
Gaetano Iapichino  
Xavier Leverve  
Gérard Nitenberg  
Pierre Singer  
Jan Wernerman  
Michael Joannidis  
Adela Stecher  
René Chioléro

## A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study

- 21 réanimations médicales et chirurgicales
- Objectif de recruter 3 500 patients
- 2 cibles glycémiques randomisées :
  - cible stricte entre 4,4 et 6,1 mmol/l (80 - 110 mg/dL)
  - cible intermédiaire entre 7,8 et 10,0 mmol/l (140 – 180 mg/dl)

Arrêt prématuré de l'étude après 1101 inclusions (excès de violations de protocoles)

	Group 1 BG target 7.8–10.0 mmol/L N = 542	Group 2 BG target 4.4–6.1 mmol/L N = 536	<i>p</i> Value
Outcome data			
ICU mortality (%)	83 (15.3)	92 (17.2)	0.410
Rate of hypoglycaemia calculated from BG % ( <i>n</i> )	2.7 (13)	8.7 (44)	<0.0001
Estimated duration of hypoglycaemia (min) in patients presenting hypoglycaemic episode [median (IQR)]	59 (37–76)	52 (13–135)	0.887
Proportion of time in range (% of all BG readings)	34.7 (164)	42.8 (196)	0.0118
(% of morning BG)	39.5 (187)	45.1 (207)	0.0856

Pierre Kalfon  
Bruno Giraudeau  
Carole Ichai  
Alexandre Guerrini  
Nicolas Brechot  
Raphaël Cinotti  
Pierre-François Dequin  
Béatrice Riu-Poulenc  
Philippe Montravers  
Djilalli Annane  
Hervé Dupont  
Michel Sorine  
Bruno Riou

On behalf of the CGAO-REA Study Group

## Tight computerized versus conventional glucose control in the ICU: a randomized controlled trial

- 34 réanimations médicales et chirurgicales
- Objectif de recruter 6 422 patients
- 2 cibles glycémiques randomisées :
  - cible stricte entre 4,4 et 6,1 mmol/l
  - cible intermédiaire au dessous de 10 mmol/l

Arrêt prématuré de l'étude après 2 648 inclusions (futilité)

Variable	TGC ( <i>n</i> = 1,336)	CGC ( <i>n</i> = 1,312)	<i>p</i> value
Death: no. of patients/total no. (%)			
At day 90	431/1,336 (32.3 %)	447/1,312 (34.1 %)	0.32
At day 28	326/1,336 (24.4 %)	328/1,312 (25.0 %)	0.72
In ICU	302/1,336 (22.6 %)	310/1,312 (23.6 %)	0.53
In hospital	376/1,336 (28.1 %)	393/1,312 (30.0 %)	0.30

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

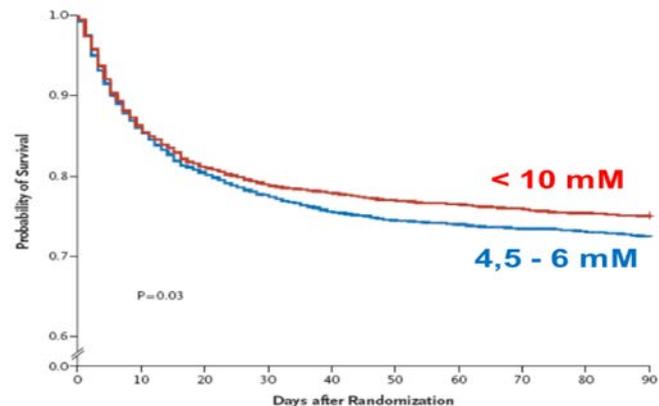
MARCH 26, 2009

VOL. 360 NO. 13

## Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients

The NICE-SUGAR Study Investigators\*

- 6 104 patients (41 centres)
- randomisés
  - cible basse de 4,5 -- 6,0 mmol/L (81 – 108 mg/dl)
  - cible intermédiaire inférieure à 10 mmol/L (180 mg/l)



Outcome Measure	Intensive Glucose Control	Conventional Glucose Control	Odds Ratio or Absolute Difference (95% CI) <sup>†</sup>	Statistical Test	P Value
Death — no. of patients/total no. (%)				Logistic regression	
At day 90	829/3010 (27.5)	751/3012 (24.9)	1.14 (1.02 to 1.28)		0.02
At day 28	670/3010 (22.3)	627/3012 (20.8)	1.09 (0.96 to 1.23)		0.17

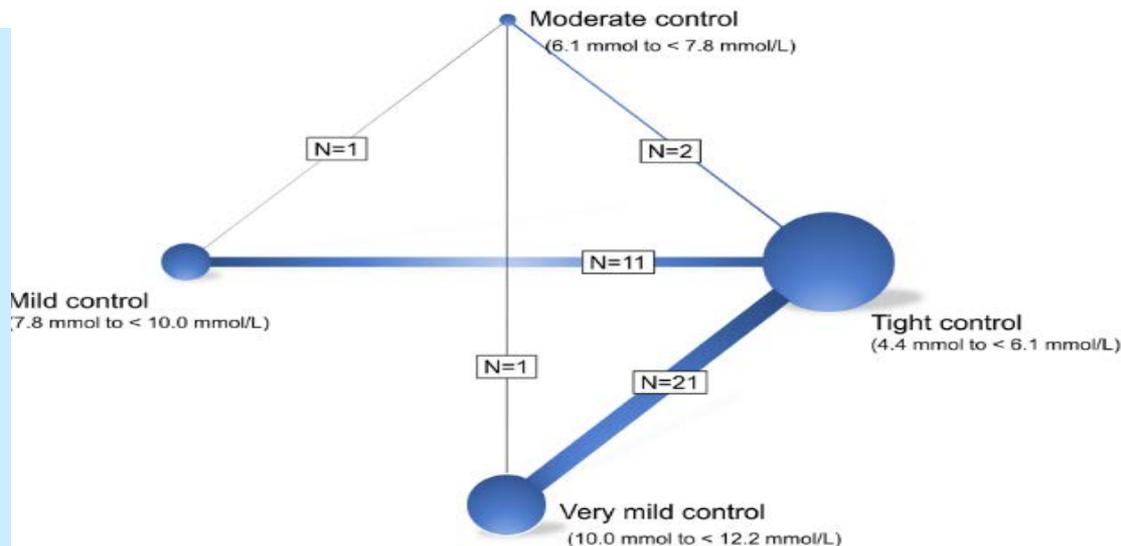
# Quel objectif glycémique en réanimation ?

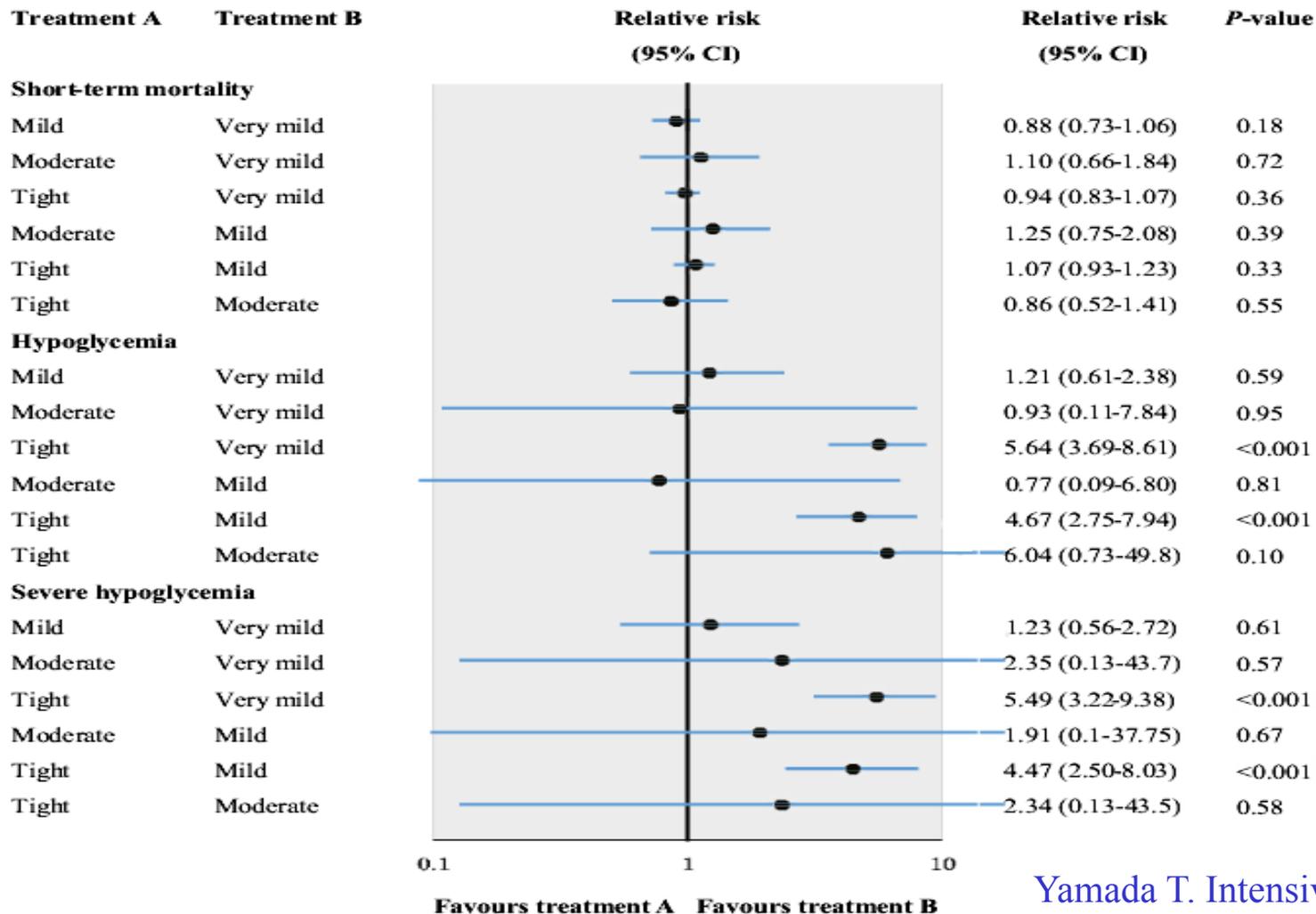
Etude, année	Patients (n)	Réa (n)	Cible basse (mmol/l)	Cible haute (mmol/l)	Cible réduisant la mortalité (mmol/l)
Van den Berghe, 2001	1548	1 (chir)	4,4-6,1	10-11,1	4,4-6,1
Van den Berghe, 2006	1200	1 (med)	4,4-6,1	10-11,1	Pas d effets
WISEP, 2008	537 (sepsis)	18	4,4-6,1	10-11,1	Pas d effet
Glucontrol, 2009	1101	21	4,4-6,1	7,8-10	Pas d effet
Kalfon, 2014	2648	34	4,4-6,1	< 10	Pas d effet
NICE SUGAR, 2009	6104	41	4,4-6,1	7,8-10	7,8-10

# Glycemic control, mortality, and hypoglycemia in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials

Tomohide Yamada<sup>1\*</sup>, Nobuhiro Shojima<sup>1</sup>, Hisashi Noma<sup>2</sup>, Toshimasa Yamauchi<sup>1</sup> and Takashi Kadowaki<sup>1</sup>

- Critères de sélection
  - Étude randomisée
  - Réanimation adulte
  - Intervention : comparaison de différentes cibles glycémiques
  - Objectif : mortalité et hypoglycémies
- 36 études
- 17 996 patients





## American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control

### Treatment of hyperglycemia in critically ill patients

On the basis of the available evidence, insulin infusion should be used to control hyperglycemia in the majority of critically ill patients in the ICU setting, with a starting threshold of no higher than 180 mg/dL (10.0 mmol/L). Once IV insulin therapy has been initiated, the glucose level should be maintained between 140 and 180 mg/dL (7.8 and 10.0 mmol/L). Greater benefit may be realized at the lower end of this range. Although strong evidence is lacking, somewhat lower glucose targets may be appropriate in selected patients. Targets <110 mg/dL (6.1 mmol/L), however, are not recommended. Use of insulin infusion protocols with demonstrated safety and efficacy, resulting in low rates of occurrence of hypoglycemia, is highly recommended.

Diabetes Care 2009

## STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES—2015

### Critically Ill Patients

Based on available evidence, for the majority of critically ill patients in the ICU setting, intravenous insulin infusion should be used to control hyperglycemia, with a starting threshold of no higher than 180 mg/dL (10.0 mmol/L). Once intravenous insulin is started, the glucose level should be maintained between 140–180 mg/dL (7.8–10.0 mmol/L). Greater benefit may be realized at the lower end of this range. Although strong evidence is lacking, lower glucose targets may be appropriate in select patients.

One small study suggested that ICU patients treated to targets of 120–140 mg/dL (6.7–7.8 mmol/L) had less negative nitrogen balance than those treated to higher targets (12). However, targets <110 mg/dL (6.1 mmol/L) are not recommended. Insulin infusion protocols with demonstrated safety and efficacy, resulting in low rates of hypoglycemia, are highly recommended (11).

Diabetes Care 2015

## 15. Diabetes Care in the Hospital: *Standards of Medical Care in Diabetes—2019*

*Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S173–S181 | <https://doi.org/10.2337/dc19-S015>

- 15.4** Insulin therapy should be initiated for treatment of persistent hyperglycemia starting at a threshold  $\geq 180$  mg/dL (10.0 mmol/L). Once insulin therapy is started, a target glucose range of 140–180 mg/dL (7.8–10.0 mmol/L) is recommended for the majority of critically ill patients and non-critically ill patients. **A**
- 15.5** More stringent goals, such as 110–140 mg/dL (6.1–7.8 mmol/L), may be appropriate for selected patients, if this can be achieved without significant hypoglycemia. **C**

Diabetes Care 2019



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

## Clinical Nutrition

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/clnu>

ESPEN Guideline

## ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit

Pierre Singer<sup>a,\*</sup>, Annika Reintam Blaser<sup>b,c</sup>, Mette M. Berger<sup>d</sup>, Waleed Alhazzani<sup>e</sup>, Philip C. Calder<sup>f</sup>, Michael P. Casaer<sup>g</sup>, Michael Hiesmayr<sup>h</sup>, Konstantin Mayer<sup>i</sup>, Juan Carlos Montejo<sup>j</sup>, Claude Pichard<sup>k</sup>, Jean-Charles Preiser<sup>l</sup>, Arthur R.H. van Zanten<sup>m</sup>, Simon Oczkowski<sup>e</sup>, Wojciech Szczeklik<sup>n</sup>, Stephan C. Bischoff<sup>o</sup>

**Recommendation 53**

**Blood glucose should be measured initially (after ICU admission or after artificial nutrition initiation) and at least every 4 h, for the first two days in general.**

**Grade of recommendation: GPP – strong consensus (93% agreement)**

**Recommendation 54**

**Insulin shall be administered, when glucose levels exceed 10 mmol/L.**

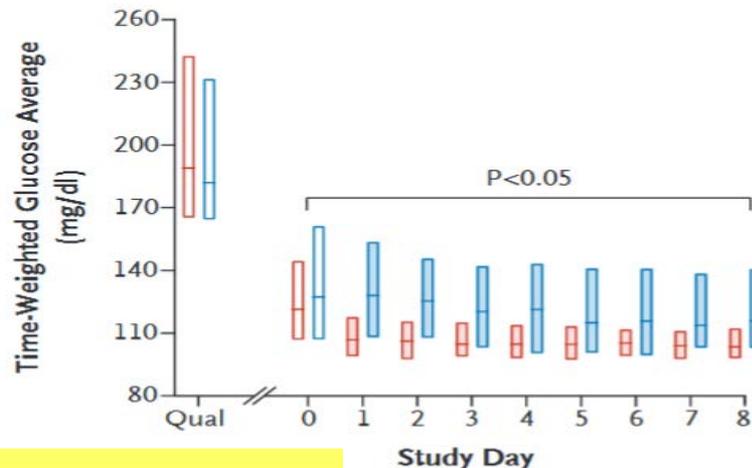
**Grade of recommendation: A – strong consensus (93% agreement)**

# Tight Glycemic Control in Critically Ill Children

M.S.D. Agus, D. Wypij, E.L. Hirshberg, V. Srinivasan, E.V. Faustino, P.M. Lockett, J.L. Alexander, L.A. Asaro, M.A.Q. Curley, G.M. Steil, and V.M. Nadkarni, for the HALF-PINT Study Investigators and the PALISI Network\*

N ENGL J MED 376:8 NEJM.ORG FEBRUARY 23, 2017

- 35 réanimations médicales et chirurgicales
- Objectif de recruter 1 880 enfants
- 2 cibles glycémiques randomisées :
  - cible stricte entre 4,4 et 6,1 mmol/l (80 - 110 mg/dL)
  - cible intermédiaire entre 8,3 et 10,0 mmol/l (150 – 180 mg/dl)
- Jours sans réa jusqu'à J28



Arrêt prématuré de l'étude après 713 inclusions (futilité)

Variable	Lower Target (N = 349)	Higher Target (N = 349)	P Value**
No. of ICU-free days through day 28			0.86
Median	20.0	19.4	
IQR	1.0–24.2	7.1–23.9	

# Les problèmes du contrôle glycémique

# La mesure de la glycémie

- Mesure discontinue
- Technique de référence peu utilisée
  - Laboratoire
  - Analyseur de gaz du sang avec électrode pour le glucose
- Précision insuffisante des glucomètres
  - Prélèvements capillaires au bout du doigt
  - Anémie
  - État de choc
  - Hypoxie
  - Interactions médicamenteuses

# La mesure de la glycémie

laboratoire

Lecteur de glycémie

Fiabilité du résultat

+

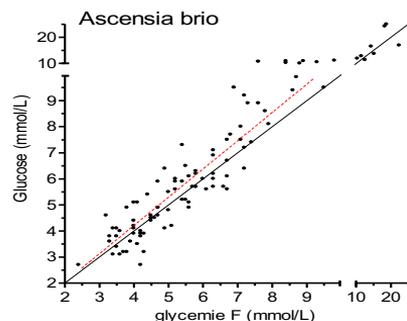
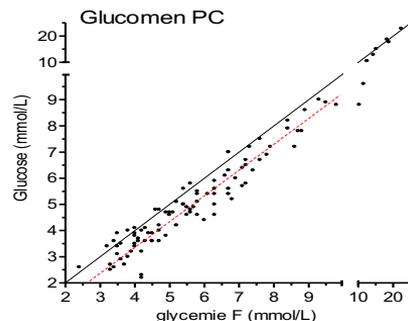
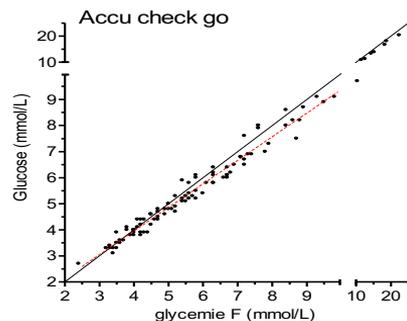
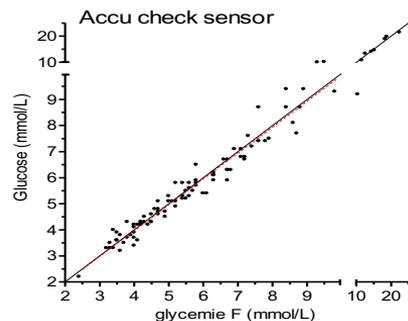
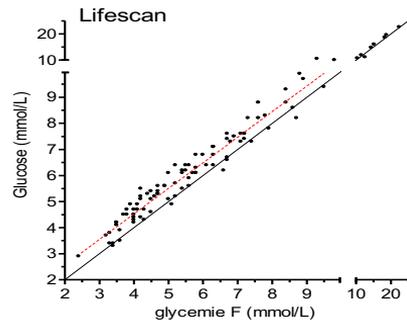
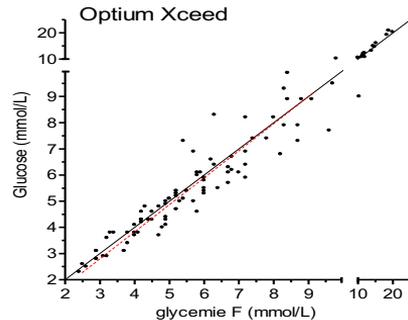
+/-  
(dépend du matériel, de sa maintenance et de la formation des utilisateurs)

Obtention du résultat

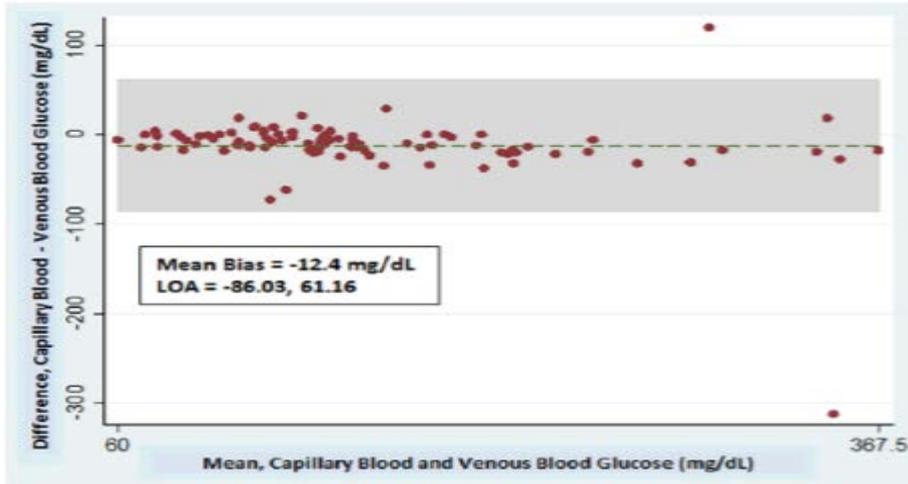
Au minimum plusieurs minutes

immédiate

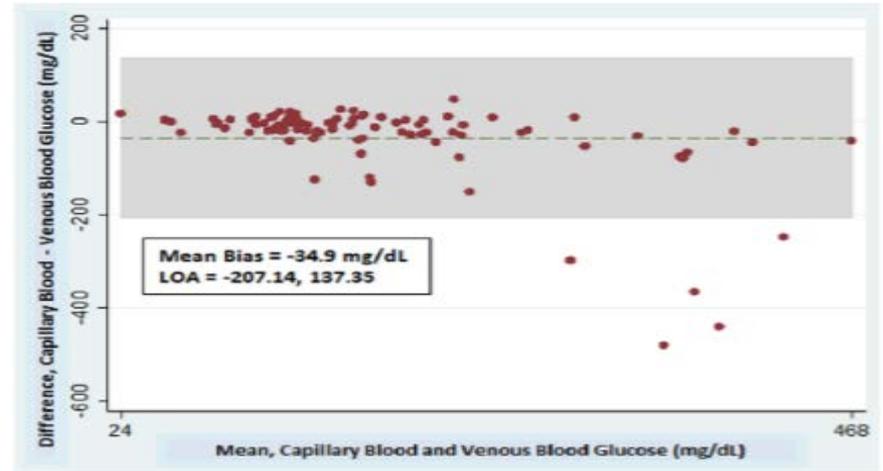
57% des hypoglycémies (< 3,5 mmol/L) ne sont pas détectées par le lecteur GlucoTouch Plus®



# Accuracy of Point-of-Care Blood Glucose Measurements in Critically Ill Patients in Shock



Normotendu (n=92)



État de choc (n=94)

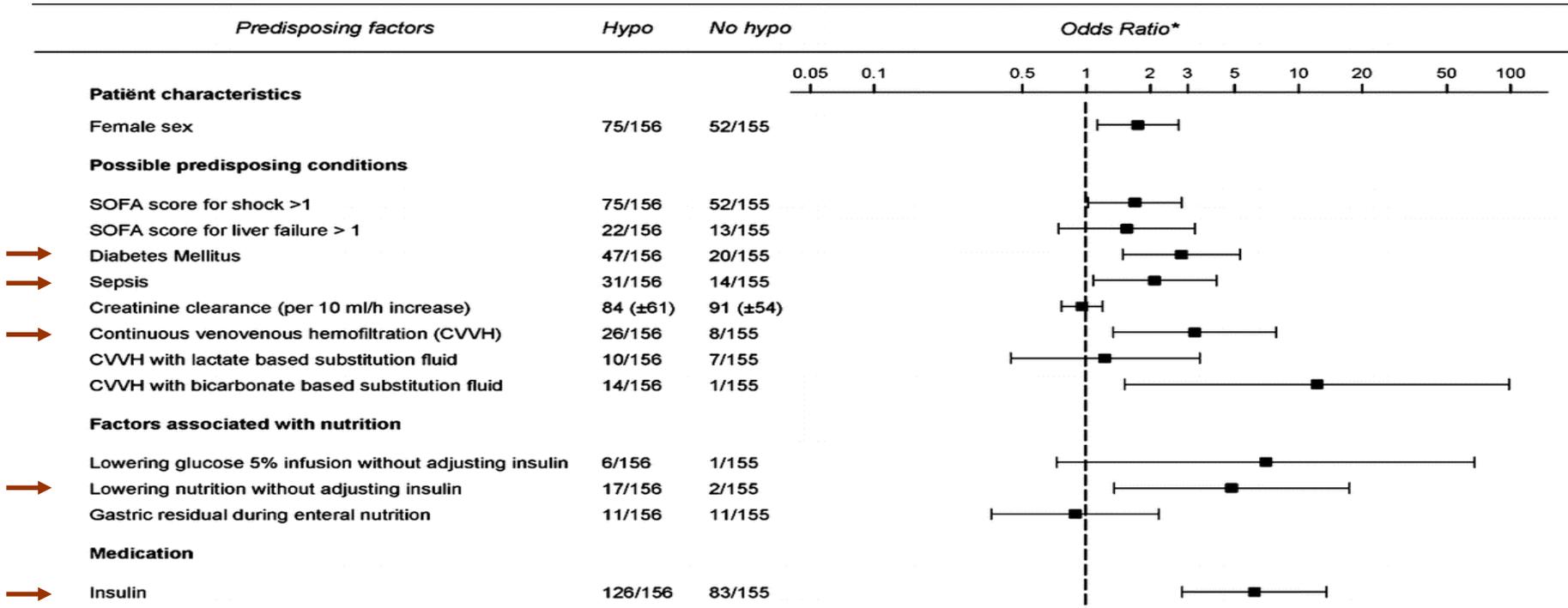
# L'hypoglycémie

- Deux seuils
  - **Sévère < 2,2 mmol/l (40 mg/dl)**
  - Modérée < 4 mmol/l (70 mg/dl)
- Hypoglycémie relative
  - $\text{Glu} - \text{Glu}_{\text{bas}} > \text{Glu}_{\text{bas}} \times 30\%$
- Facteur indépendant de mauvais pronostic
  - [Muzio. Crit Care Med 2016;44:1683](#)
- Plus fréquente au cours du sepsis
  - [Van den Berghe. N Engl J Med 2006;354:449](#)
  - [Krinsley. Crit Care Med 2007;35:2262](#)
  - [Brunkhorst. N Engl J Med 2008;358:125](#)
  - [Nice Sugar group. N Engl J Med 2012;367:1108](#)
- Peu d'effets délétères rapportés, mais difficile à évaluer en réa
- **Paramètre important pour comparer des algorithmes**

Etude, année	Réa (n)	Patients (n)	Cible basse (mmol/)	Hypoglycémies sévères ( $< 2,2$ mM)
Van den Berghe, 2001	1 (chir)	765	4,4-6,1	5,1 %
Van den Berghe, 2006	1 (med)	595	4,4-6,1	18,7 %
WISEP, 2008	18	247 (sepsis)	4,4-6,1	12,1 %
Glucontrol, 2009	21	536	4,4-6,1	8,6 %
Kalfon, 2014	34	1317	4,4-6,1	13,2 %
NICE SUGAR, 2009	41	3016	4,4-6,1	6,8 %

# Facteurs de risque d'hypoglycémie

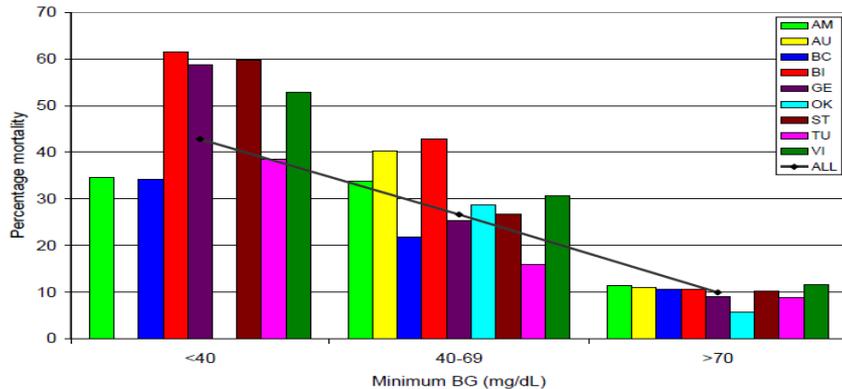
- Étude rétrospective, 2 272 patients
- Cible glycémique 81 – 144 mg/dL
- 156 patients (6,9%) ont eu une hypoglycémie



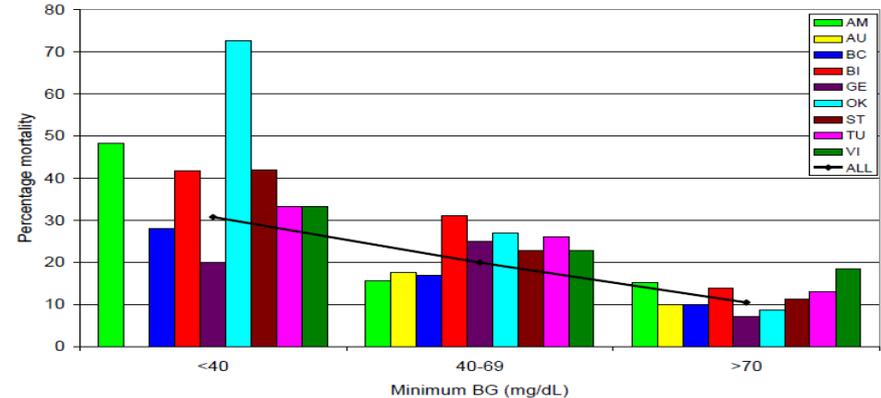
# Diabetic status and the relation of the three domains of glycemic control to mortality in critically ill patients: an international multicenter cohort study

- Étude rétrospective
- 44 964 patients, 23 réanimations
- Relations entre glycémie moyenne et mortalité

A. Non-diabetics



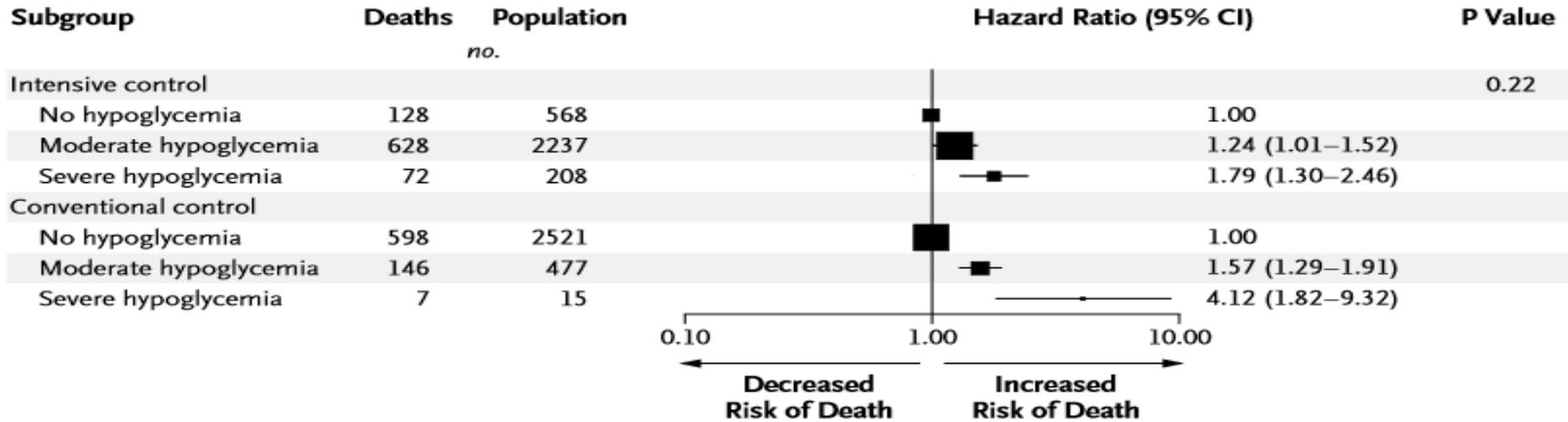
B. Diabetics



## ORIGINAL ARTICLE

Hypoglycemia and Risk of Death  
in Critically Ill Patients

The NICE-SUGAR Study Investigators\*



La relation entre hypoglycémie (sévère ou modérée) et le décès ne diffère pas entre les deux groupes de traitement

# Medication-induced and spontaneous hypoglycemia carry the same risk for hospital mortality in critically ill patients<sup>☆</sup>

- Étude monocentrique rétrospective
- 642 patients avec hypoglycémie < 70 mg/dl (337 spontanées)

Primary logistic regression model for hospital mortality

Variable	OR (95% confidence interval)	P value
Medication-induced vs spontaneous	1.22 (0.77-1.93)	.39
Age, 10-y increase	1.28 (1.11-1.48)	<.001
Sex, female vs male	0.94 (0.63-1.40)	.77
APACHE II less age component, 10-point increase	2.03 (1.58-2.59)	<.001
Medical vs surgical ICU	1.98 (1.29-3.04)	.002
Diabetes mellitus	0.74 (0.46-1.18)	.20
Chronic pancreatitis	0.33 (0.09-1.20)	.09
Severity of hypoglycemia, moderate vs mild	1.99 (1.23-3.22)	.005
Severity of hypoglycemia, severe vs moderate	2.33 (1.13-4.79)	.02
Severity of hypoglycemia, severe vs mild	4.64 (2.33-9.21)	<.001
Frequency of hypoglycemia, 2 episodes vs 1 episode	1.41 (0.84-2.38)	.19
Frequency of hypoglycemia, >2 episodes vs 1 episode	1.59 (0.92-2.76)	.10

# Impact of tight glycemic control on cerebral glucose metabolism after severe brain injury: A microdialysis study\*

- 20 patients
- Microdialyse cérébrale

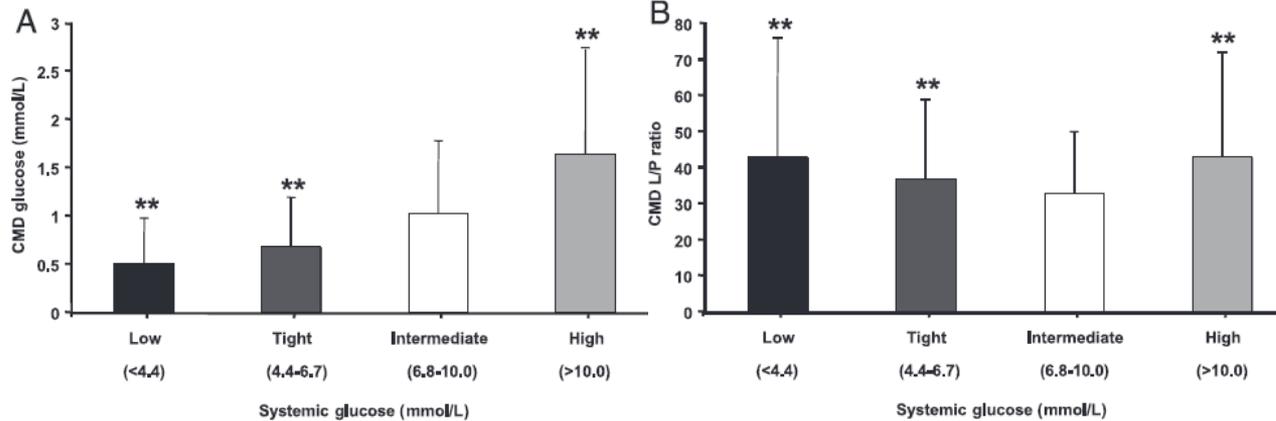
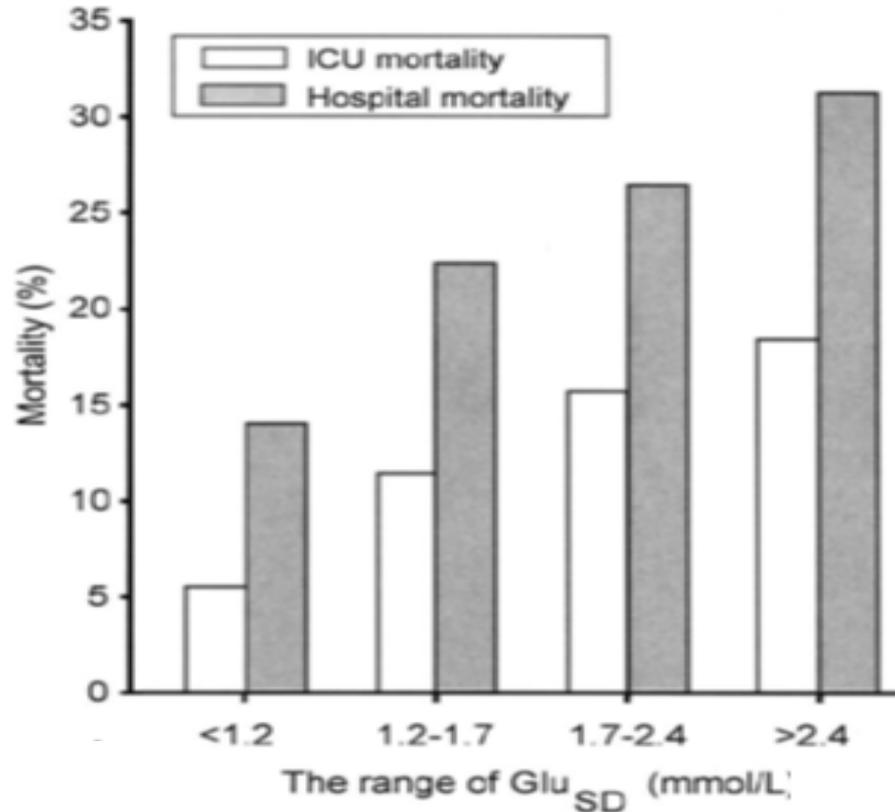


Figure 1. Histograms illustrating cerebral microdialysis (CMD) levels of glucose (A) and lactate/pyruvate (L/P) ratio (B) according to systemic glucose range. Data are expressed as means  $\pm$  SD; \*\* $p$  < 0.01 for comparison between intermediate systemic glucose range vs. low, tight, and high systemic glucose range.

Variable	Adjusted odds ratio (95% confidence interval)	$p$
Brain energy crisis	7.36 (1.37–39.51)	0.02

Predictors of mortality

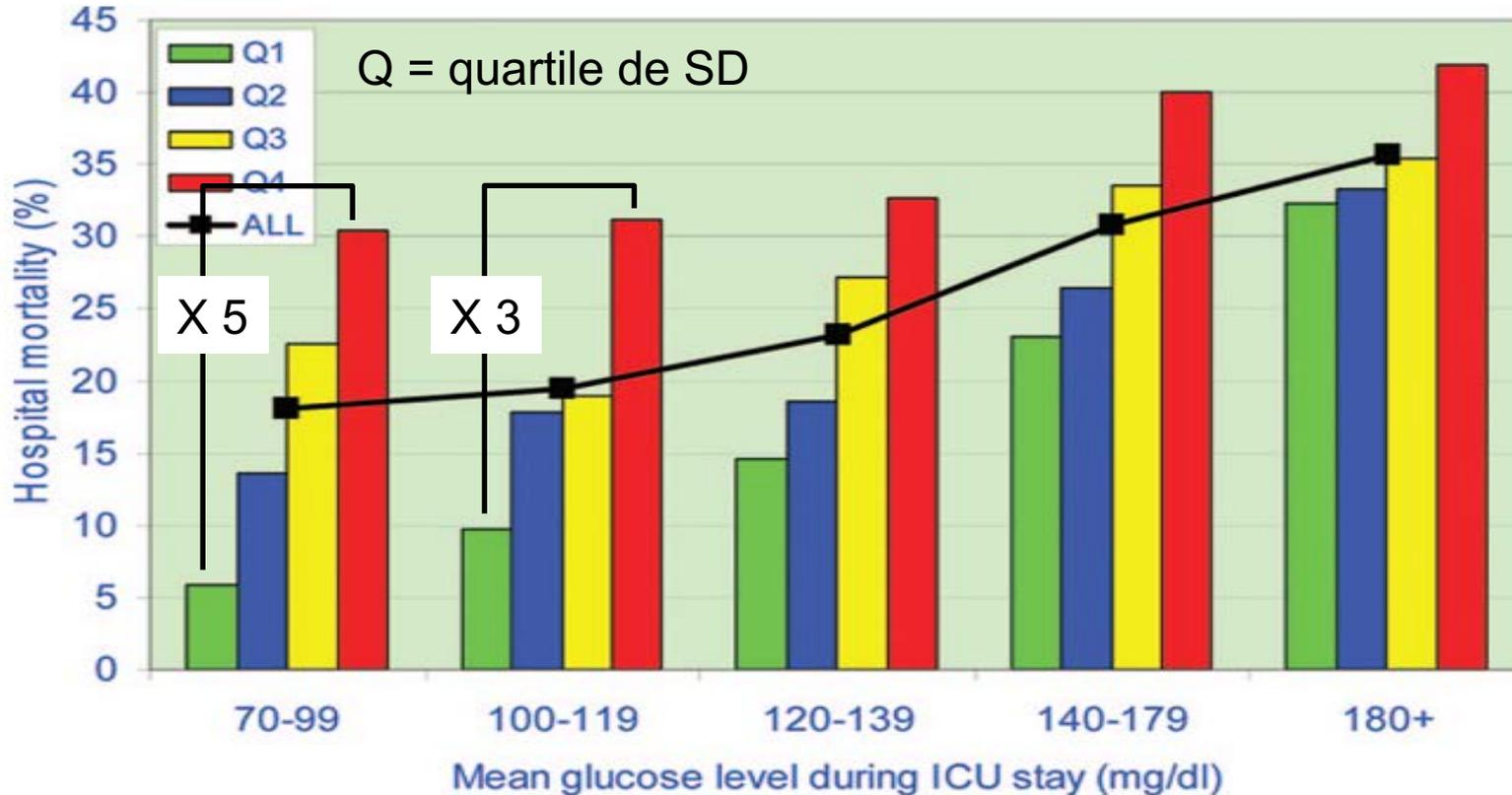
# Variabilité glycémique en réanimation et mortalité



7 000 patients, 168 000 mesures de glycémie

Egi, Anesthesiology 2006;105:244

- 3 252 patients de réa (1999 à 2007)
- Avec au moins 3 mesures de glycémie (!) (en moyenne 8,1 (SD 7,2) glycémies par patient)

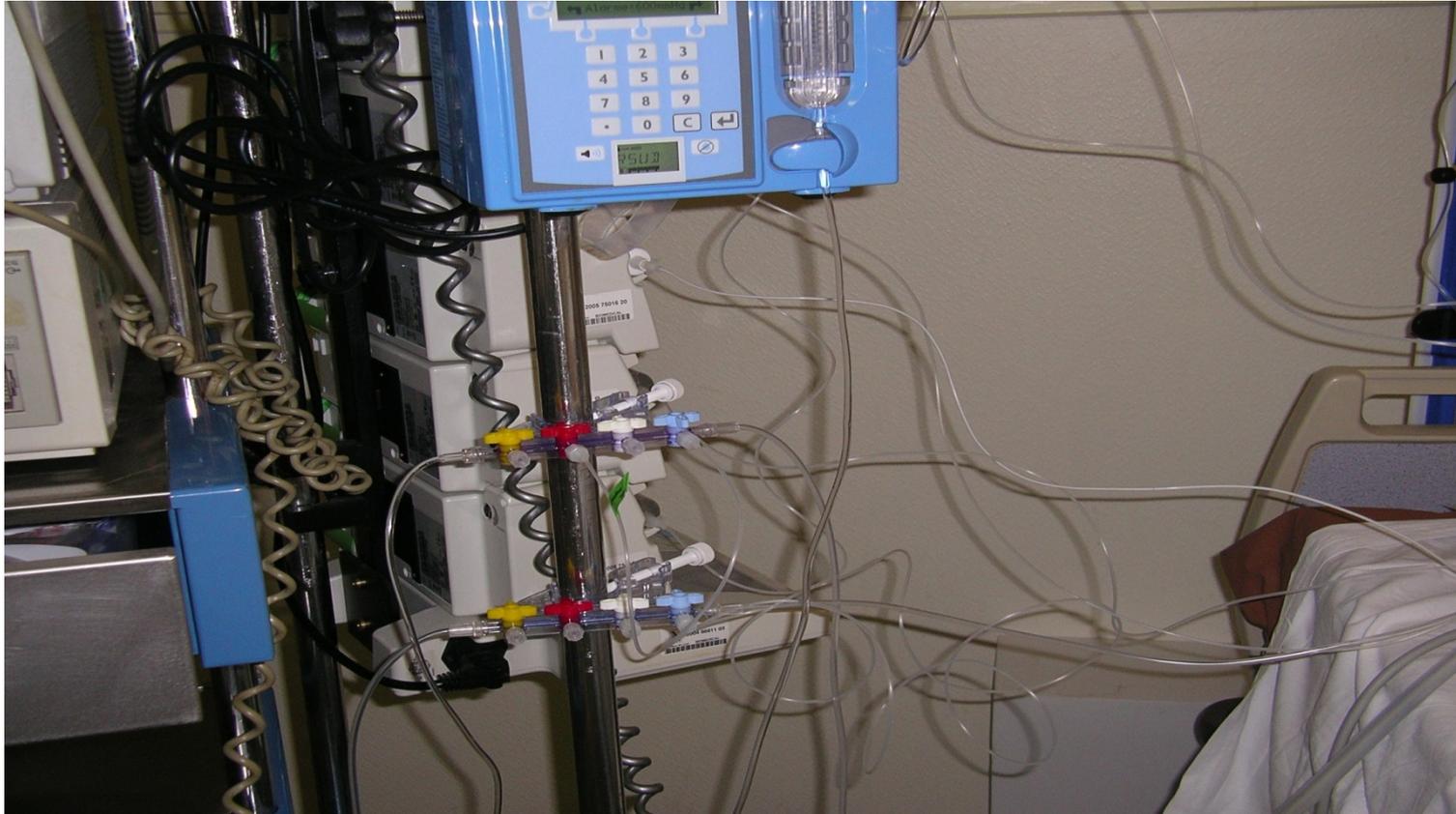


Krinsley,  
Crit Care Med  
2008;36:3008

# Comment réduire les fluctuations de la glycémie (et les hypoglycémies) ?

- Sensibiliser et former le personnel médical et infirmier au contrôle de la glycémie
- Choisir un algorithme simple ou informatisé, bien accepté de l'équipe
- Administrer l'insuline en intraveineux continu, le plus près possible du patient
- Administrer la nutrition entérale / parentérale en continu, à débit constant sur le nycthémère (solution concentrée, sans ions)
- Séparer nutrition / apports hydro-électrolytiques (dans NaCl 0,9% ou Glucose 2,5%)
- Connaître les précisions et limites de la technique de mesure de la glycémie utilisée
- Comprendre et expliquer les hypoglycémies

Administerer l'insuline le plus près possible du patient, pas sur une rampe



# Choisir un protocole de contrôle de la glycémie

Author	Target glucose (mg/dl)	Bolus insulin		Changes in insulin infusion based on changes in glucose			Basis of changes in insulin rate		Steps for insulin adjustment [s/calculations (Y/N)]	Time to goal glucose
		Initial	Add	Direction	Velocity	Resistance	R or I	U ± %		
Bode	100–150	Y*	N	N	Y	Y	R	U	3/N	NR
Boord	120–180	N	N	N	N	N	R	U	1/Y	NR
Chant	90–144	N	Y	Y	Y	N	R	U + %	2/Y	15 h
Davidson	<180	N	N	N	N	Y	R	Multiplier	3/Y	7.5–10.5 h
Furnary	100–150	Y	Y	Y	Y	Y	R	U + %	2/Y	NR
Goldberg	100–139	Y	N	Y	Y	N	R + I	U + %	3/Y	9.0 h
Kanji	80–110	N	N	Y	Y	Y	R	U + %	2/Y	11.3 ± 7.9 h
Krinsley	<140	N	N	N	N	N	R	U	1/N	NR
Marks	120–180	N	N	N	N	N	R	U	1/N	NR
Van den Berghe	80–110	N	N	N	Y	N	R	U + %	2/Y	12–24 h
Watts	120–180	N	Y	N	N	N	R	U	1/N	8 h
Zimmerman	101–150	Y	Y	N	N	N	R + I	U + %	2/Y	2.1 h

Wilson, Diabetes Care 2007;30:1005

Très peu de données sur la comparaison des protocoles entre eux

# Contrôle Strict de la Glycémie

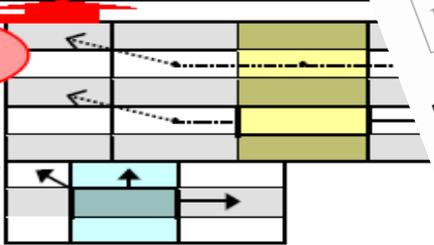
L'objectif est de ramener la glycémie du patient entre 4,5 et 5,9 mmol/L (Cible jaune)

		Hypoglycémie		Cible	Hyperglycémie							
Fréquence contrôle		/ 1 h		/ 2 h							/ 1 h	
Insuline (UI/h)	Dextro	< 3,5	3,5 - 4,4	4,5 - 5,9	6 - 6,4	6,5 - 7,4	7,5 - 8,9	9 - 10,9	11 - 12,9	13 - 14,9	15 - 16,9	≥ 17
A	000	00	0	0,5	1	1,5	2					
B	00	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3				
C	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4			
D	0	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5		
E	0	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	6		
F	0	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	6	7		
G	0	2,5	3	3,5	4	4,5	5	6	7	8		
H	0	3	3,5	4	4,5	5	6	7	8	9		
I	0	3,5	4	4,5	5	6	7	8	9	10		
J	0	4	4,5	5	6	7	8	9	10	11		
K	0	4,5	5	6	7	8	9	10	11	12		
L	0	5	6	7	8	9	10	11	12	13		
M	0	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
N	0	7	8,5	10	12							
O	0	8,5	10	12								
P	0	10	12									
Q	0	12	14									

Niveau d'insulino-résistance

Faire 30 mL de G 30%

Modification du débit : suivre la flèche qui part du débit en cours et se dirige vers la nouvelle glycémie



### Mode d'emploi :

- Débuter dans le protocole en fonction de la glycémie, par un débit d'insuline **Inscin**.
- Prochaine glycémie **dans 2 h** sauf si < 3,5 ou > 13 mmol/L (⇒ glycémie dans 1 h).
- A chaque nouvelle glycémie (même après arrêt momentané du protocole) : se rep. dans le tableau dans la case correspondant à la ligne et au débit en cours. La couleur indique l'algorithme à utiliser (**bleu**, **jaune** ou **orange**) pour se déplacer dans le tableau. 4 flèches pour déterminer +/- la nouvelle ligne et +/- le nouveau débit. **ATTENTION** : on déplace de plusieurs colonnes vers la gauche (diminution des doses) mais j'a

## ETIQUETTE

Date :  /  /  200

Feuille N° :  /  /

Heure	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Débit de G30% (mL/h)																								
Débit du gavage (mL/h)																								
Dextro (mM)	17,1																							
Niveau d'insulino-résistance	E	E	F	F	F																			
Débit d'insuline (UI/h)	7	6	7	6	5																			

3,5 mM, préciser la cause probable en notant numéros correspondant :  
 1) injecter l'insuline, dans une heure.  
 2) injecter d'un médecin.

IDE  
 0 → 7 h : \_\_\_\_\_  
 7 h → 19 h : \_\_\_\_\_  
 19 h → 24 h : \_\_\_\_\_

► Accès soignant du service

▼ Patients dans CPG

▼ Rejoignez-nous !

- Ponctualité Contrôle Glycémique
- Synthèse Inclusions Controlling
- Graphe Inclusions Controlling
- Rapport Inclusions Controlling



Hospices Civils de Lyon

L'étude Controlling (NCT 02244073, PHRC 2012) a utilisé CPG pour comparer en réanimation une cible glycémique standard ( $< 10$  mmol/l) et une cible personnalisée, adaptée à l'hémoglobine glyquée du patient. 2058 patients ont été inclus entre mai 2015 et juillet 2016. L'étude est terminée et l'analyse des résultats en cours.

Établissement	Centre participant	Début Inclusion	#Inclusions
Montpellier, Hôpital Lapeyronie	Réanimation métabolique	15/07/2015	369
Bourg, CH Fleyriat	Réanimation Polyvalente	28/05/2015	333
Dijon, CHU Bocage central	Réanimation médicale	14/09/2015	319
Lyon, Centre Hospitalier Lyon-Sud	Réanimation Sud	31/08/2018	291
Nice, CHU Hôpital de l'Archet	Réanimation médicale	01/09/2015	140
Lyon, Centre Hospitalier Lyon-Sud	Réanimation Nord	31/08/2018	134
Clérmont-Ferrand, Hôpital Gabriel Montpied	Réanimation	26/06/2015	118
Nice, CHU Hôpital de l'Archet	Réanimation médico-chirurgicale	16/02/2016	101
Belfort HNFC	Réanimation HNFC	29/02/2016	87
St Etienne, Hôpital Nord	Réanimation polyvalente B	29/02/2016	76
Salon de Provence, Hôpital	Réanimation polyvalente	26/10/2015	72
Bourgoin Jallieu, Hôpital Pierre Oudot	réanimation	17/05/2016	10

CPG en chiffre: 35985 patients enregistrés, dont 160 en cours de suivi, 1193483 contrôles glycémiques ► Actualiser

<https://cpg.chu-lyon.fr>

# L'application CPG

## Contrôle Personnalisé de la Glycémie



- Application **web** en accès libre  
<https://cpg.chu-lyon.fr>
- Contrôle glycémique entièrement géré par l'application qui donne toute les instructions à l'infirmier, sans intervention médicale
- Insulinothérapie calculée à **partir des glycémies antérieures** (corrigées), des **apports de nutrition** (entérale, parentérale, repas)
- **Cible glycémique adaptée à chaque patient :**
  - Au dessous de 10 mmol/l à l'admission
  - Éventuellement personnalisée dès que la valeur de l'hémoglobine glyquée est renseignée (fonctionnalité brevetée)  
Borne supérieure de la cible (mmol/l) =  $1,59 \times \text{HbA1c (\%)} - 1,79$
- **Nutrition standardisée** (RFE 2014) et pilotée par CPG



Tous les lits occupés du service sont affichés ► [Modifier](#)



Lit	Patient	Débit Insuline	Prochaine Glycémie	HbA1C	Débit entéral	Débit parentéral
01	---	0,2	00:00			
02	---	0,0	22:55			
03	---	1,3	19:20			51
04	---	2,4	22:30			66
07	---	0,5	22:00		44	
08	---	0,0	01:50		28	
09	---	0,0	23:10		35	
11	---	0,0	23:35			
12	---	0,0	21:35			
14	---	0,0	21:55			78
16	---	0,0	00:05			
17	---	0,0	22:25		55	
18	---	0,0	21:35			
19	---	0,0	23:25			

Me Connecter

### Contrôle glycémique de Mme --- --- , 62 ans, lit 06

Poids du patient:

(\*)  Le patient n'est pas pesé encore

Valeur en g/l, affichée par le lecteur ou donnée par le labo:

Hi  Lo  Autre  (\*) Lecteur: Laboratoire 

Type de prélèvement:

Dextro  Artériel ou veineux

Motif avance contrôle glycémique de 47 minutes:



Valider

(\*) Le séparateur décimal est un 'point' et non une 'virgule'

### M. --- --- , 53 ans, lit 02

▼ Afficher l'état actuel de la nutrition du patient

**Il faut absolument 'Valider' cette page pour que les données soient enregistrées**

Consignes à noter et mettre en place rapidement:

• En entéral, mettre  à 15 ml/h

La nutrition du patient a changé, le contrôle glycémique est repoussé d'une heure

• La prochaine Glycémie est à 12h45

Valider

### Statut Nutritionnel de M. --- --- , 67 ans, lit 04

Statut nutritionnel du patient:

- Le patient ne présente pas de contre-indication pour la nutrition en continu  
 Le patient présente une contre-indication pour la nutrition en continu

Nutrition entérale du patient:

- Le patient ne présente pas de contre-indication pour la nutrition entérale  
 Le patient présente une au moins des contre-indications suivantes pour la nutrition entérale
- Occlusion digestive
  - Perforation, rupture digestive
  - Ischémie digestive
  - Hémorragie digestive haute non contrôlée, pas d'accord du gastro / chirurgien pour débiter la NE
  - Péritonite
  - Suture digestive récente avec refus du chirurgien de débiter la NE
  - Extubation programmée dans les prochaines heures
  - VNI
  - Pas d'abord digestif possible pour une alimentation entérale (Sonde gastrique, gastrostomie... impossibles)
  - ...

Choisir le produit à administrer en cas de vomissements:

M  10 mg/2 mL

Valider

### Vitamines et micronutriments pour M. --- --- , 86 ans, lit 69

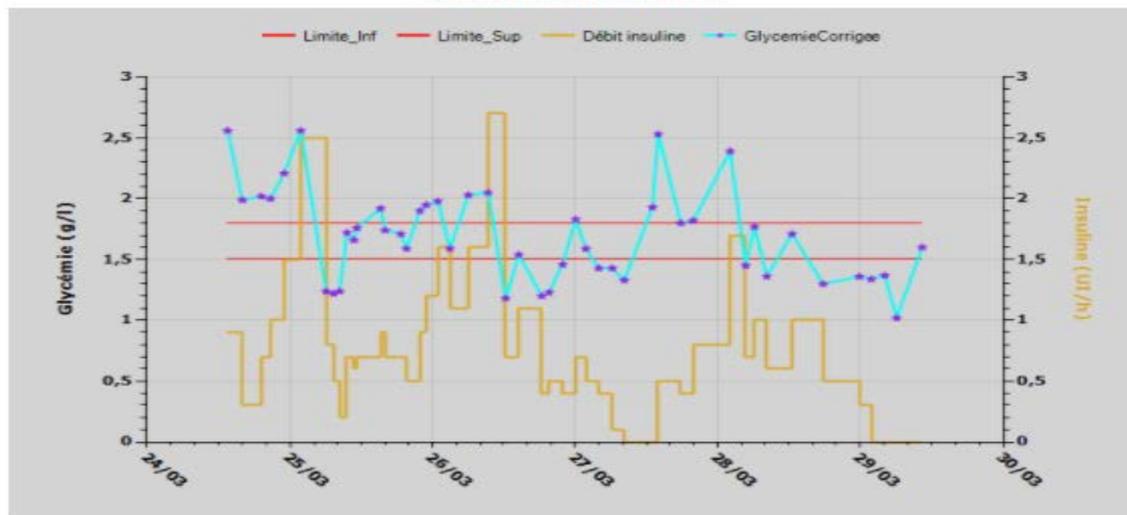
Injecter par voie IV en 15 min 1 poche de 100 ml de NaCl 0,9% contenant 1 fl de  et 1 fl de

Pas encore

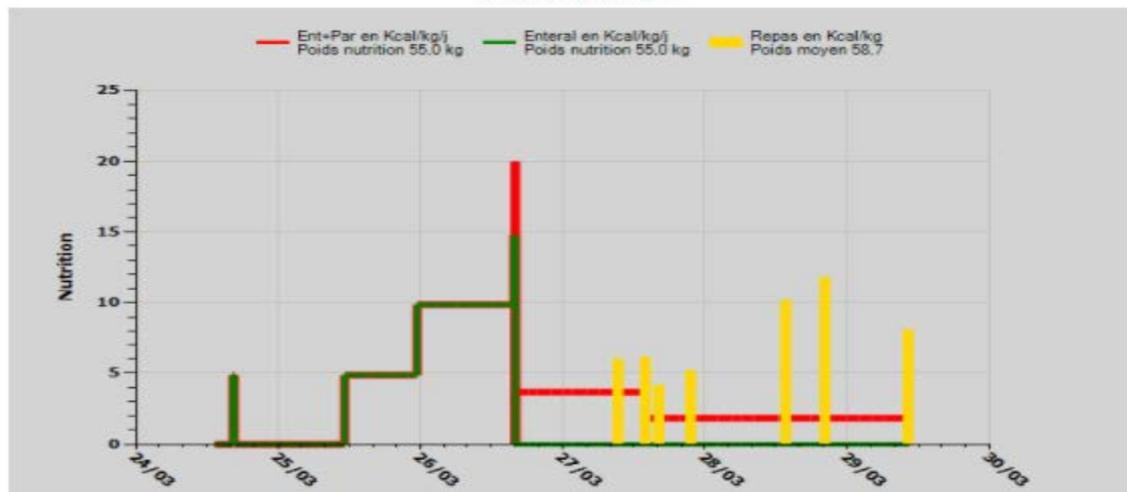
C'est fait \*

\* C'est fait, ou cela a déjà été fait pour aujourd'hui

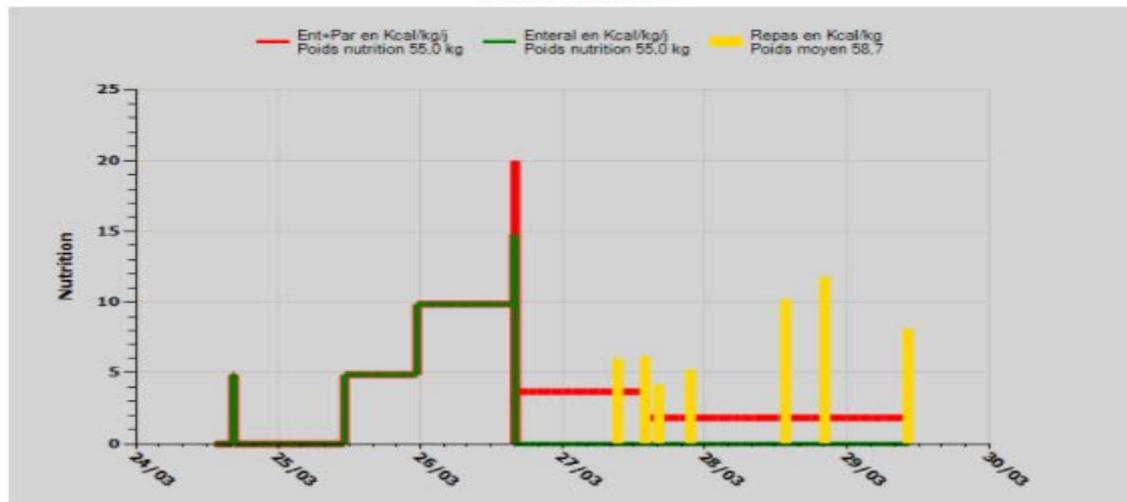
Courbes du contrôle glycémique



Courbes du nutrition



### Courbes du nutrition



Les repas de M. --- --- , 69 ans, lit 15

Patient en cours de suivi depuis le 24/03/2018 13:27, soit 4,9 jours de suivi

Heure Repas	Soignant	Glucides	Lipides	Protides	Energie	Bolus en UI
27/03/2018 09:26	PF	241,60	85,05	25,54	352,19	
27/03/2018 14:04	Ca	189,00	64,80	105,53	359,33	
27/03/2018 16:22	PF	135,20	56,70	53,55	245,45	
27/03/2018 21:52	Ca	162,80	88,65	52,20	303,65	2,0
28/03/2018 13:49	Al	302,00	162,90	131,85	596,75	5,5
28/03/2018 20:26	G	454,52	131,81	107,64	693,97	6,0
29/03/2018 10:30	Al	260,80	172,35	39,71	472,86	

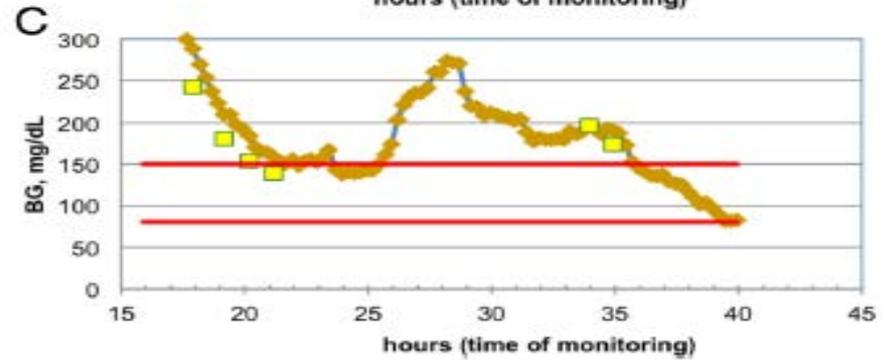
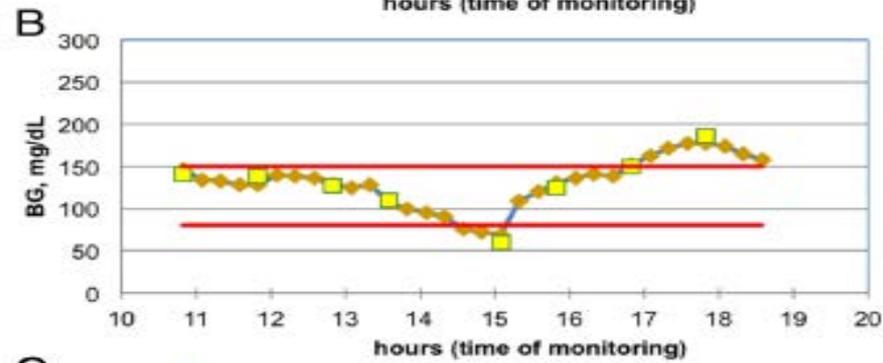
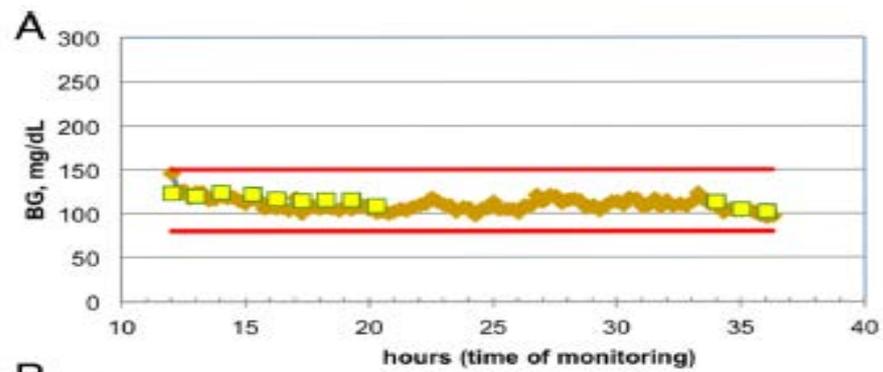
Détail du repas sélectionné:

Categorie Aliment	Aliment	Unité	Qté	Glucides	Lipides	Protides
Petit déjeuner	Beurre	Plaquette	2,00	0,00	147,60	0,00
Petit déjeuner	Confiture	Barquette	1,00	72,00	0,00	0,45
Petit déjeuner	Lait 1/2 écrémé	Bol	0,75	28,80	20,25	21,26
Petit déjeuner	Sucre	Sachet	2,00	40,00	0,00	0,00
Petit déjeuner	Pain	Pain	1,00	120,00	4,50	18,00

La suite ?

# Mesure en continu de la glycémie

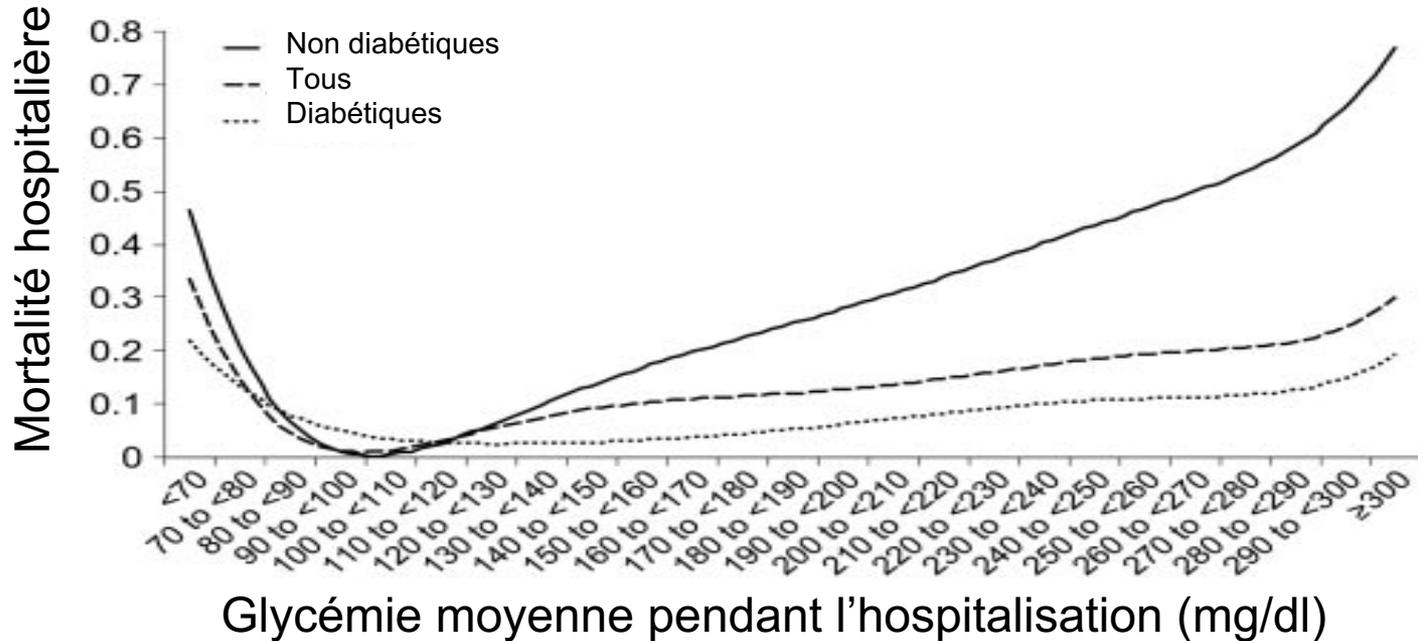
- Mesures espacées de moins d'une seconde à plusieurs minutes
- Plus ou moins invasive : sur sang ou plasma au travers d'un cathéter artériel ou veineux, sur liquide interstitiel au moyen d'un cathéter sous cutané ou transdermique
- Calibrations nécessaires
- Affichage avec délais de valeurs moyennées ou de tendance
- Évaluations en cours de l'intérêt en réanimation (patient, charge de travail infirmier, coût)



Rigby Shinotsuka C. Crit  
Care 2016

# Même objectif glycémique pour tous les patients ?

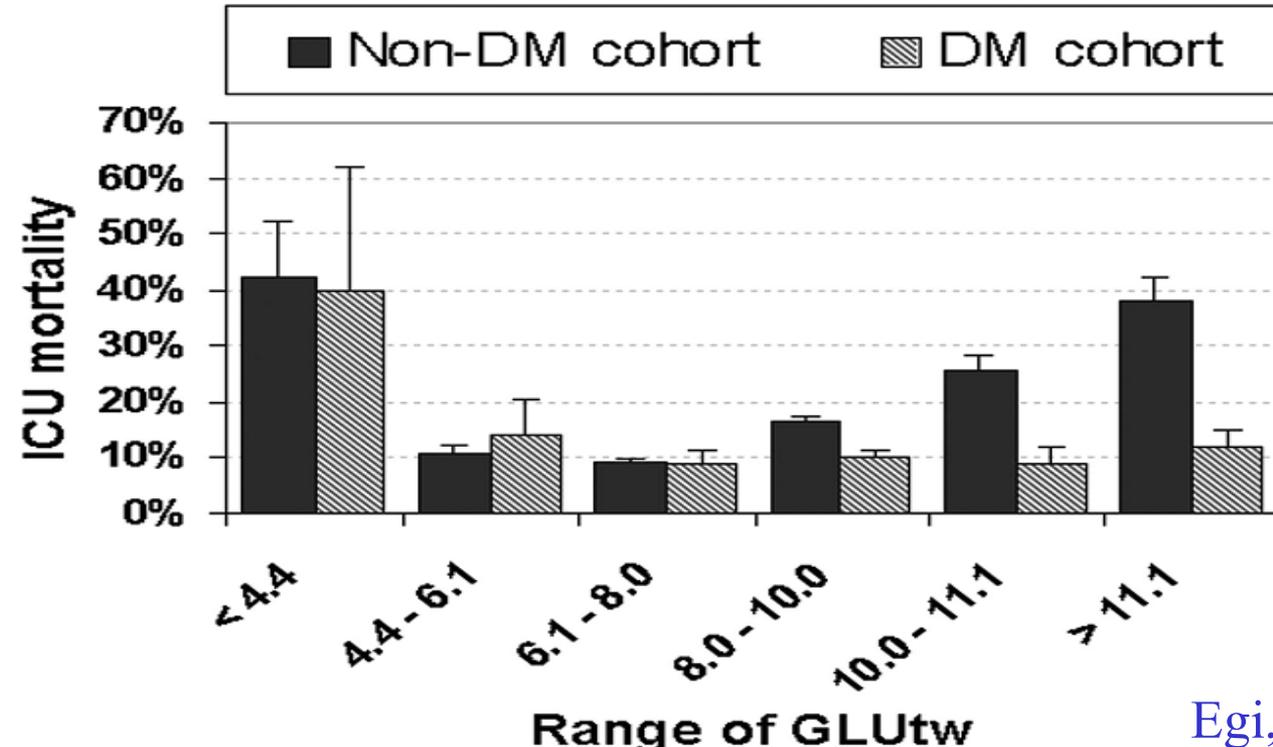
16 871 patients hospitalisés pour un infarctus du myocarde



Les protocoles actuels ne font pas de différence entre les patients

# Rôle d'un diabète préexistant

- Rétrospectif, tous les patients dans 2 réanimations de 2000 à 2004
- 4946 patients (dont 728 diabétiques)
- Cible glycémique 6 – 10 mmol/l



Pas d'association  
Hyperglycémie / Mortalité  
chez le diabétique

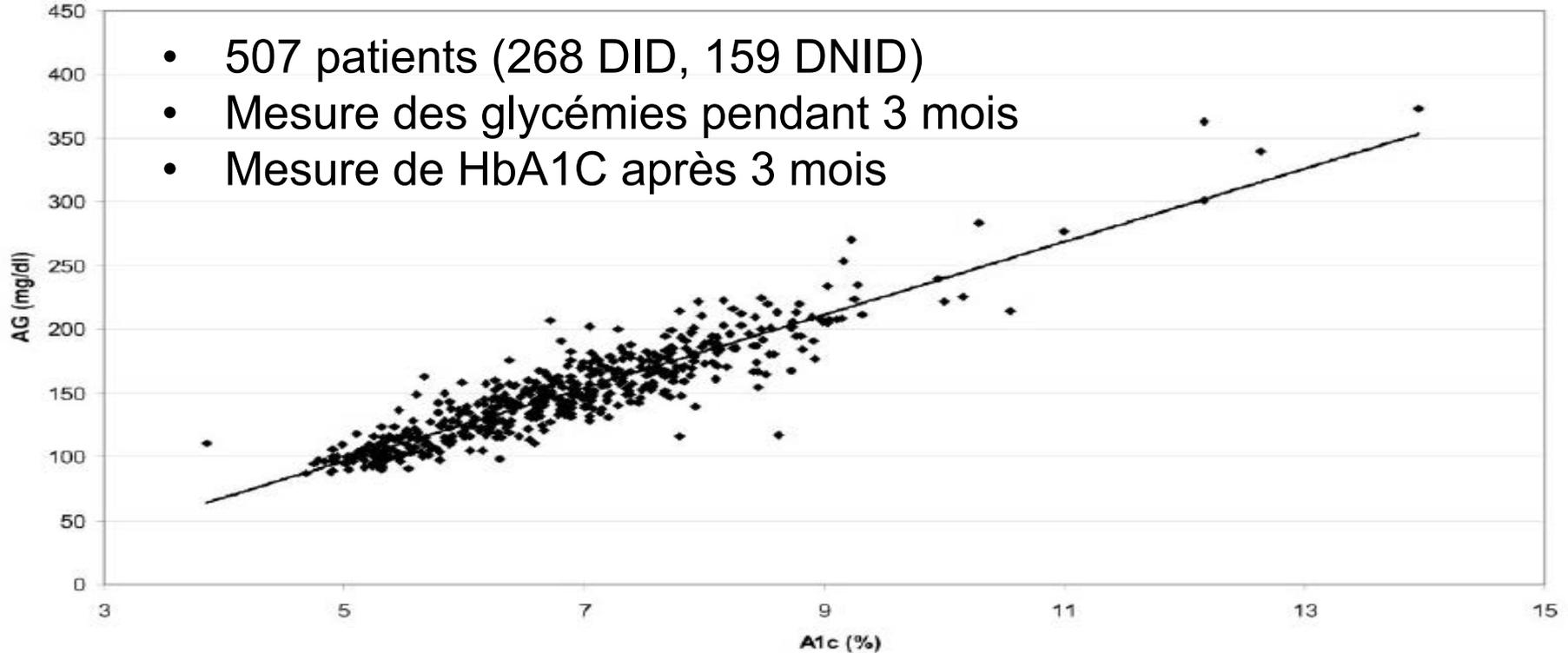
# Rôle d'un diabète préexistant

## Outcome of subgroups

Insulin treatment	Conventional	Intensive
History of diabetes	200	207
New kidney injury	14 (7.0)	11 (5.3)
Critical illness		
polyneuropathy (% of screened)	25 (43.9)	14 (32.6)
ICU mortality	27 (13.5)	27 (13.0)
Hospital mortality	44 (22.0)	48 (23.2)
Hypoglycemia	8 (4.0)	29 (14.0)

Hypothèse :  
Ne faudrait-il pas adapter la cible  
glycémique à chaque patient ?

# L'hémoglobine glyquée



**Figure 1**—Linear regression of A1c at the end of month 3 and calculated AG during the preceding 3 months. Calculated  $AG_{mg/dl} = 28.7 \times A1c - 46.7$  ( $AG_{mmol} = 1.59 \times A1c - 2.59$ ) ( $R^2 = 0.84$ ,  $P < 0.0001$ ).

## - CONTRÔLING -

# CONTRÔLE Individualisé de la Glycémie en réanimation.

Étude multicentrique en double insu.

Recherche visant à évaluer les soins courants

- Étude **prospective, randomisée, multicentrique, en double insu**, comparant deux **pratiques habituelles** :
  - La cible glycémique est adaptée à chaque patient en fonction de ses glycémies habituelles (adaptation sur la valeur de l'hémoglobine glyquée mesurée à l'admission en réanimation)
  - La cible glycémique est fixe, inférieure à 10 mmol/l
- Avec l'application web **CPG** <https://cpg.chu-lyon.fr>
- **Soins courants**
- **Population étudiée** : Patients adultes de réanimation
- **Taille** : 4200 patients (2100 dans chaque groupe)
- **Critères de jugement principal** : Mortalité au 90<sup>ème</sup> jour

CH de Belfort, Réanimation polyvalente,

CH de Bourg en Bresse, Réanimation polyvalente,

CH de Bourgoin Jallieu, Réanimation polyvalente,

CHU de Clermont Ferrand, Réanimation médicale,

CHU de Dijon, Réanimation médicale,

CHU de Lyon, CH Lyon-Sud, Réanimation médicale,

CHU de Lyon, CH Lyon-Sud, Réanimation chirurgicale,

CHU de Montpellier, Réanimation médicale,

CHU de Nice, CH Archer, Réanimation chirurgicale,

CHU de Nice, CH Archer, Réanimation médicale,

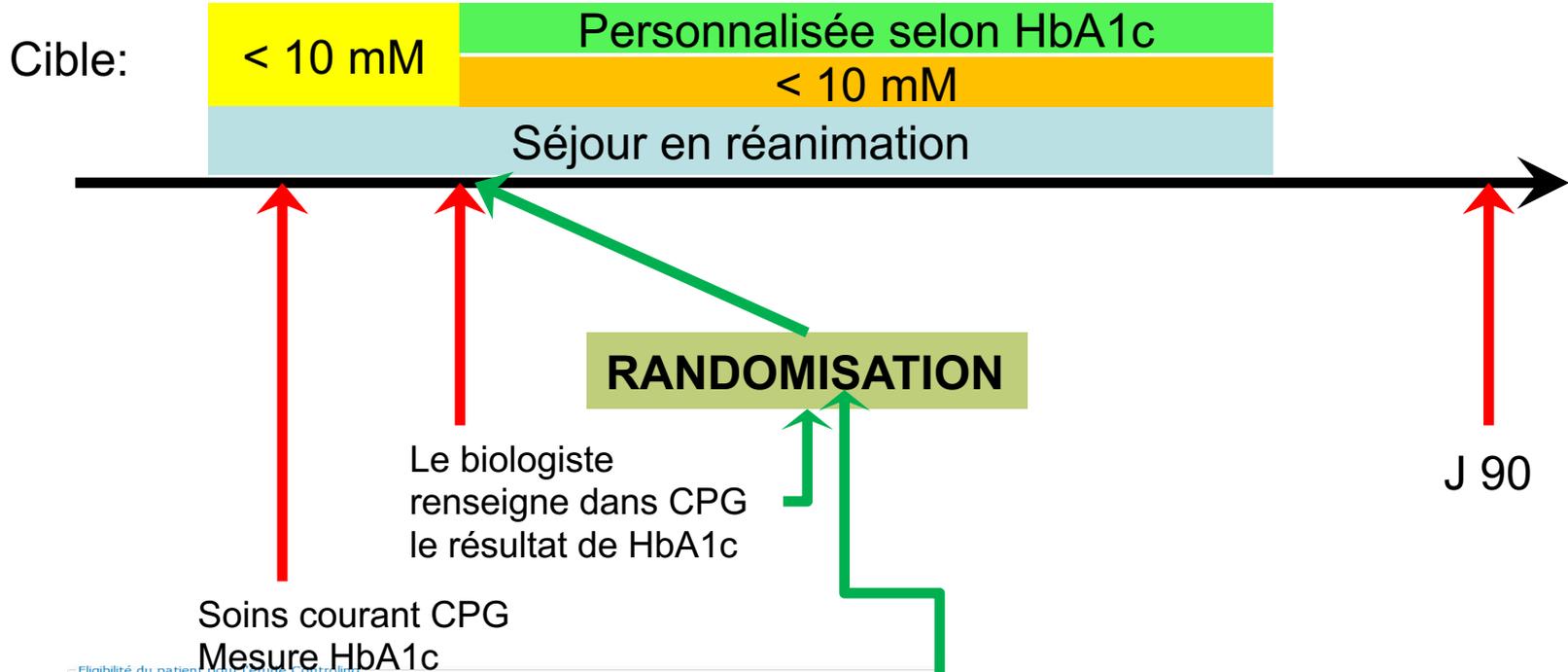
CHU de Saint Etienne, Réanimation chirurgicale B,

CH de Salon de Provence, Réanimation polyvalente.

NCT02244073

PHRC interrégional 2012

# Étude Controlling

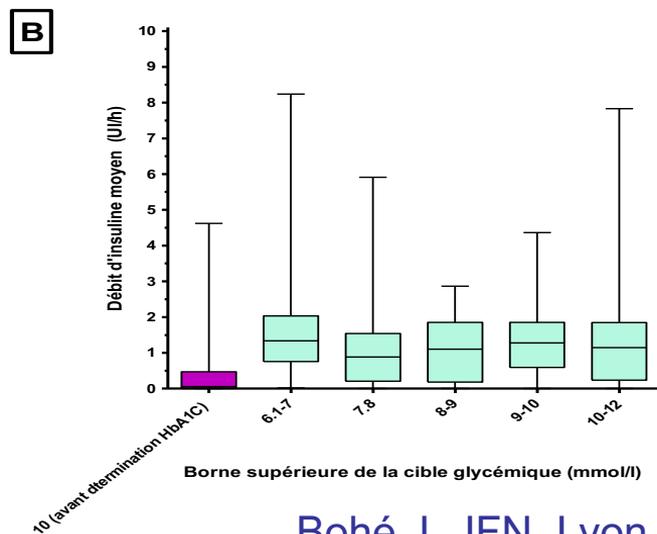
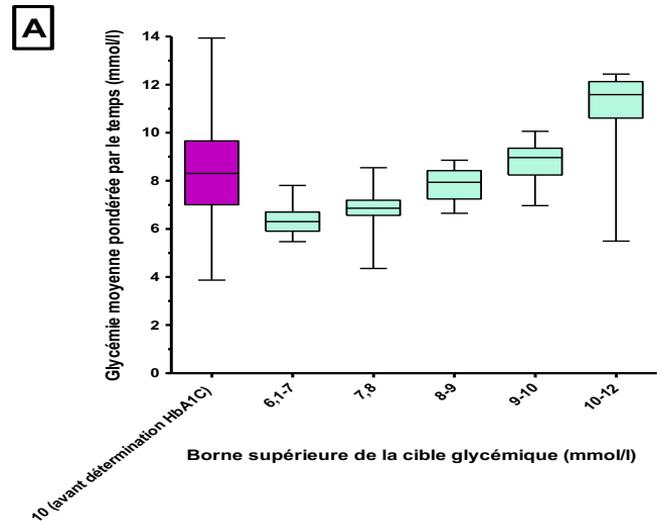
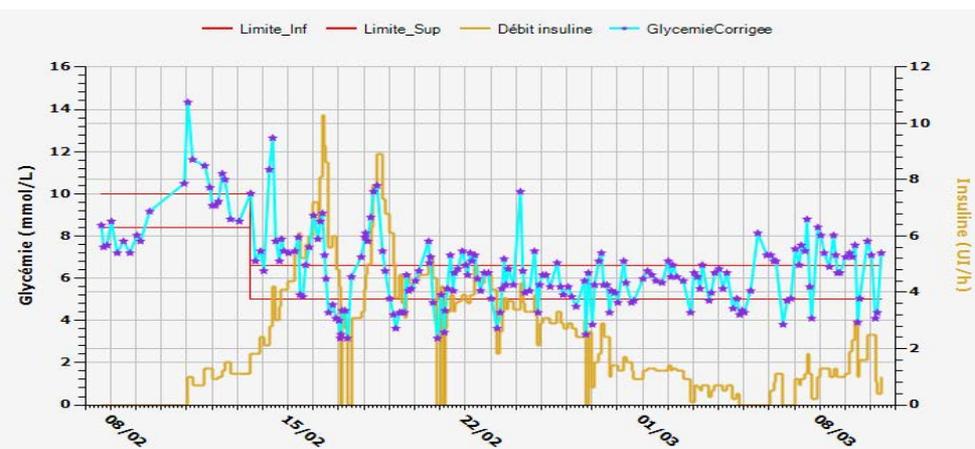


Eligibilité du patient pour l'étude Controlling:

	Critères d'exclusion: 1 Qui=Patient Inéligible	
1- Le patient a déjà participé à l'étude CONTROLING	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non
2- Il y a des limitations thérapeutiques décidées à l'admission dans le service : Pas d'intubation, pas de massage cardiaque, doses d'amines pressives limitées, pas d'épuration extrarénale	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non
3- Patient admis dans le service pour un coma hypoglycémique ou pour une cause qui s'accompagne d'une hypoglycémie: Intoxication / surdosage en traitement hypoglycémiant, insuffisance hépatique sévère...	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non
4- Le patient est visé aux articles suivants du code de la santé publique: L. 1121-5 à L. 1121-7: femmes enceintes, personnes privées de liberté, mineurs,, L. 1121-8: personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale, ou patient non affilié à la sécurité sociale	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non

2075 patients randomisés

- 173 patients de réanimation
- Contrôle glycémique par l'application web CPG <https://cpg.chu-lyon.fr>
- Cible glycémique déterminée par HbA1c mesurée à l'admission



# Tight glycaemic control in acutely ill patients: low evidence of benefit, high evidence of harm!

Paul E. Marik<sup>1,2\*</sup>

glycaemic control has not been re-adopted following the landmark NICE-SUGAR trial [18]. Tight glycaemic control in critically ill patient is without scientific basis, is harmful, and it is now time that we turned our clocks back to the approach that predated the 2001 Leuven study. It is not clear at what threshold severe stress hyperglycemia becomes harmful; this is possibly in the range of 220–240 mg/dl. This threshold is likely to be higher in poorly controlled diabetic patients. With the Hippocratic oath “keep the sick from harm” in mind, attempts at “nor-

# Blood glucose control in the ICU: don't throw out the baby with the bathwater!

Jan Gunst and Greet Van den Berghe\*

ence and accurate tools. Hypoglycemia and glycaemic fluctuations should be avoided, which is achievable with a validated glucose control computer algorithm. However, the optimal blood glucose targets and the interaction with feeding strategies remain unclear. Open questions should be the objective of well-designed, adequately powered RCTs. They cannot be answered by opinion papers. While awaiting these new RCTs, common sense supports avoiding excessive hyperglycemia with targets adjusted to the logistic context per center. It is our opinion that there is currently no need to throw out the baby with the bathwater!

## Tight Versus Liberal Blood Glucose Control in Adult Critically Ill Patients (TGC-fast)

### Brief Summary:

Critically ill patients usually develop hyperglycemia, which is associated with an increased risk of morbidity and mortality. Controversy exists on whether targeting normal blood glucose concentrations with insulin therapy, referred to as tight blood glucose control (TGC) improves outcome of these patients, as compared to tolerating hyperglycemia. **It remains unknown whether TGC, when applied with optimal tools to avoid hypoglycemia, is beneficial in a context of withholding early parenteral nutrition.** The TGC-fast study hypothesizes that TGC is beneficial in adult critically ill patients not receiving early parenteral nutrition, as compared to tolerating hyperglycemia.

- 9 230 patients
- Deux groupes randomisés :
  - 80-110 mg/dl
  - 180-215 mg/dl
- Critères de jugement
  - Nombre de jours nécessitant de la réa
  - 35 critères secondaires

Début des inclusions : septembre 2018

# Conclusions

- ✓ L'hyperglycémie est une réponse adaptée au stress. Le niveau au dessus duquel elle est délétère et doit être corrigée n'est toujours pas défini.
- ✓ La glycémie doit être surveillée pendant tout le séjour.
- ✓ 1,8 g/l (10 mmol/l) est la limite supérieure à respecter.
- ✓ L'algorithme de contrôle glycémique utilisé doit limiter :
  1. Les hypoglycémies;
  2. Les fluctuations glycémiques.
- ✓ Un monitoring continu de la glycémie pourrait améliorer le contrôle glycémique, et la charge de travail infirmier.
- ✓ La cible glycémique est peut-être à adapter à chaque patient ainsi qu'au cours du séjour.

# Is it time to abandon glucose control in critically ill adult patients?

---

*James S. Krinsley<sup>a</sup> and Jean-Charles Preiser<sup>b</sup>*

---